

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 January 2001 (11.01.2001)

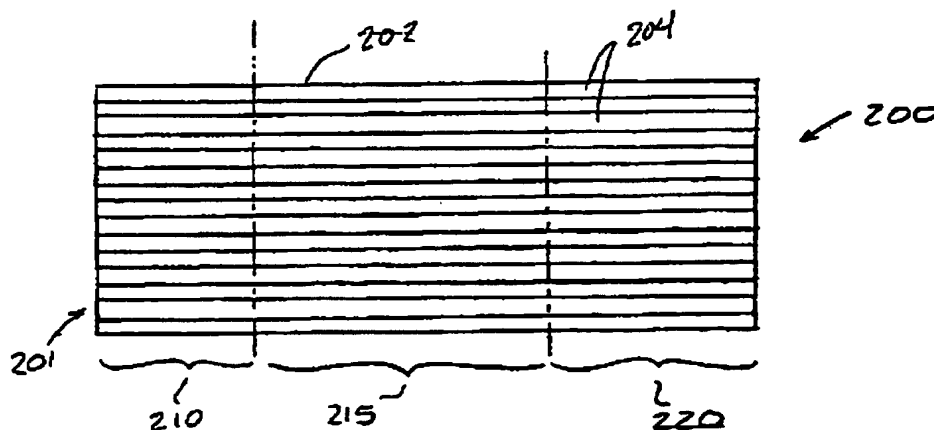
PCT

(10) International Publication Number
WO 01/02093 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **B01L** Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). FLEMING, Patrick, R.; P.O. Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US00/18616
- (22) International Filing Date: 7 July 2000 (07.07.2000) (74) Agents: ROGERS, James, A. et al.; 3M Innovative Properties Company, Office Of Intellectual Property Counsel, P.O. Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KR (utility model), KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (30) Priority Data: 60/142,585 7 July 1999 (07.07.1999) US
- (71) Applicant: 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY [US/US]; 3M Center, P.O. Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (72) Inventors: JOHNSTON, Raymond, P.; P.O. Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). BENTSEN, James, G.; P.O. Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). HALVERSON, Kurt, G.; P.O. Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). KREJCAREK, Gary, E.; P.O.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,

[Continued on next page]

(54) Title: DETECTION ARTICLE HAVING FLUID CONTROL FILM



(57) Abstract: A detection article including at least one fluid control film layer having at least one microstructured major surface with a plurality of microchannels therein. The microchannels configured for uninterrupted fluid flow of a fluid sample throughout the article. The film layer including an acquisition zone wherein portions of the plurality of microchannels draw the fluid sample into the plurality of microchannels through openings in the microchannels at least by spontaneous fluid transport. The film layer also including a detection zone in uninterrupted fluid communication with the acquisition zone along the microchannels with the detection zone including at least one detection element that facilitates detection of a characteristic of the fluid sample within at least one microchannel of the detection zone. The detection article may be formed from a plurality of film layers that are stacked to form a three-dimensional article. The detection zone may include a plurality of detection elements, which may be all the same, may be all different or may have some different and some the same. In addition, the detection elements may be variations of the same element. The detection elements may include hardware devices, assay reagents and/or sample purification materials.

WO 01/02093 A2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-503715
(P2003-503715A)

(43) 公表日 平成15年1月28日 (2003.1.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
G 0 1 N 35/08		G 0 1 N 35/08	A 2 G 0 4 2
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	Z 2 G 0 5 8
C 1 2 Q 1/00		C 1 2 Q 1/00	Z 4 B 0 2 9
1/68		1/68	A 4 B 0 6 3
G 0 1 N 30/60		G 0 1 N 30/60	D
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 105 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-507577(P2001-507577)
(86) (22) 出願日 平成12年7月7日 (2000.7.7)
(85) 翻訳文提出日 平成14年1月7日 (2002.1.7)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 1 8 6 1 6
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 0 2 0 9 3
(87) 国際公開日 平成13年1月11日 (2001.1.11)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 4 2 , 5 8 5
(32) 優先日 平成11年7月7日 (1999.7.7)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

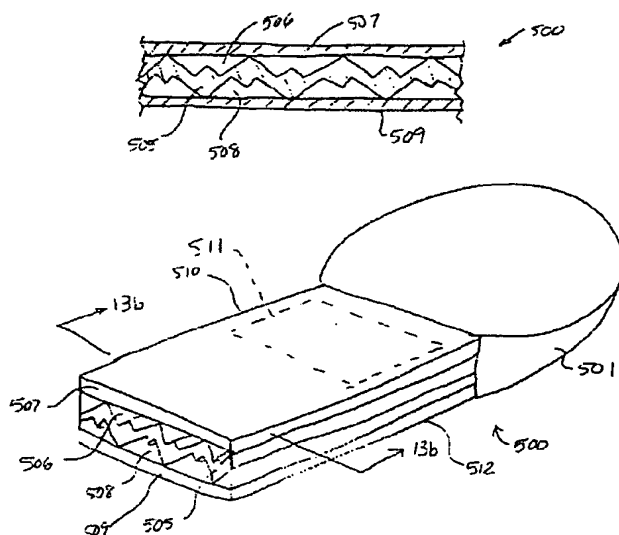
(71) 出願人 スリーエム イノベイティブ プロパティ
ズ カンパニー
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427,
セント ポール, ビー. オー. ボックス
33427, スリーエム センター
(72) 発明者 ジョンストン, レイモンド ビー.
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427,
セント ポール, ビー. オー. ボックス
33427
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体制御フィルムを有する検出物品

(57) 【要約】

複数のマイクロチャネルが設けられた少なくとも1つのマイクロ構造化主面を有する少なくとも1つの流体制御フィルム層を含む検出物品。マイクロチャネルは、物品全体に流体試料の途切れることのない流体流を得られるように構成されている。フィルム層は、複数のマイクロチャネルの一部が少なくとも外力によらない流体搬送によってマイクロチャネルに設けられた開口部を介して複数のマイクロチャネルに流体試料を引き込む受入ゾーンを含む。また、フィルム層は、マイクロチャネルに沿って受入ゾーンとの間で途切れることのない流体連通状態にある検出ゾーンを含む。検出ゾーンは、この検出ゾーンの少なくとも1本のマイクロチャネル内での流体試料の特徴の検出を容易にする検出要素を少なくとも1つ含む。この検出物品は、三次元物品を形成すべく積み重ねられた複数のフィルム層から形成されていてもよい。検出ゾーンは、複数の検出要素を含んでもよく、これらの検出要素はすべてが同じであってもすべてが異なってもよく、いくつかは異なっていくつかが同じであってもよい。また、検出要素は、同一要素のバリエーション



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 複数のマイクロチャネルが設けられた少なくとも 1 つのマイクロ構造化主面を有する少なくとも 1 つの流体制御フィルム層を含む検出物品であって、前記マイクロチャネルが、前記物品全体に流体試料の途切れることのない流体流を得られるように構成され、前記フィルム層は、前記複数のマイクロチャネルの一部が少なくとも外力によらない流体搬送によって前記マイクロチャネルに設けられた開口部を介して前記複数のマイクロチャネルに前記流体試料を引き込む受入ゾーンと、前記マイクロチャネルに沿って前記受入ゾーンとの間で途切れることのない流体連通状態にある検出ゾーンとを含み、前記検出ゾーンが、該検出ゾーンの少なくとも 1 本のマイクロチャネル内での前記流体試料の特徴の検出を容易にする検出要素を少なくとも 1 つ含む、検出物品。

【請求項 2】 少なくとも 1 本のマイクロチャネルが、マイクロチャネルを画定するよう構成された複数の側壁からなるものであり、前記側壁が、そのマイクロチャネルの開口部から前記検出物品の前記受入ゾーンおよび前記検出ゾーンを介して連続的に延在しており、連続したマイクロチャネル内で前記検出要素が支持された状態である、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 3】 複数のマイクロチャネルをさらに含み、該複数のマイクロチャネルが各々、そのマイクロチャネルの開口部から前記受入ゾーンおよび前記検出ゾーンを介して延在して互いに独立した流体移送路をなす連続した複数のマイクロチャネルを画定する側壁からなる、請求項 2 に記載の検出物品。

【請求項 4】 前記連続した複数のマイクロチャネルのうちの 1 本が、前記連続した複数のマイクロチャネルのうちの他の 1 本の内部において支持される検出要素とは異なる検出要素を支持する、請求項 3 に記載の検出物品。

【請求項 5】 前記受入ゾーンと前記検出ゾーンとの間に延在する中間ゾーンをさらに含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 6】 前記フィルム層の少なくとも一部が親水性である、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 7】 前記フィルム層の親水性部分が親水性材料を含む、請求項 6 に記載の検出物品。

【請求項8】 前記親水性材料がポリ（ビニルアルコール）である、請求項7に記載の検出物品。

【請求項9】 前記親水性材料が、親水性を高めるための添加剤と組み合わされた親水性のより低い材料を含む、請求項7に記載の検出物品。

【請求項10】 前記フィルム層の親水性部分が、親水性を高めるためにコーティングを施された親水性のより低い材料を含む、請求項6に記載の検出物品。

【請求項11】 前記コーティングが薄膜無機コーティングを含む、請求項10に記載の検出物品。

【請求項12】 前記無機コーティングが SiO_2 を含む、請求項11に記載の検出物品。

【請求項13】 前記マイクロ構造化表面が、前記表面の表面エネルギーを変化させ、前記マイクロチャネル中への外力によらない流体搬送と、マイクロチャネルに沿った外力によらない流体搬送とを改善するように構成されている、請求項1に記載の検出物品。

【請求項14】 前記マイクロチャネルの一部を少なくとも部分的に被覆するように前記マイクロ構造化表面に隣接して配置されたキャップ層をさらに含む、請求項1に記載の検出物品。

【請求項15】 前記キャップ層が前記マイクロチャネルを完全に被覆している、請求項14に記載の検出物品。

【請求項16】 前記キャップ層が前記受入ゾーン内で前記チャネルの一部を被覆し、前記マイクロチャネルへの外力によらない流体搬送と、前記マイクロチャネルに沿った外力によらない流体搬送とを増大させた、請求項14に記載の検出物品。

【請求項17】 前記キャップ層が前記検出ゾーン内に形成された開口を有する、請求項14に記載の検出物品。

【請求項18】 前記開口が、前記検出ゾーンのすべてのマイクロチャネルのうち一部の上に延在するような大きさに規定されている、請求項17に記載の検出物品。

【請求項19】 前記キャップ層が、前記検出ゾーン内に少なくとも配置された実質的に透明な部分をさらに含む、請求項14に記載の検出物品。

【請求項20】 前記キャップ層が実質的に透明である、請求項19に記載の検出物品。

【請求項21】 前記透明な部分が実質的に透明な材料を含む、請求項19に記載の検出物品。

【請求項22】 前記透明な材料が、平坦で実質的に平面状の透明フィルムを含む、請求項21に記載の検出物品。

【請求項23】 前記キャップ層が、複数のマイクロチャネルを含む少なくとも1つのマイクロ構造化主面を有する流体制御フィルムを含む、請求項14に記載の検出物品。

【請求項24】 前記キャップ層が実質的に透明である、請求項23に記載の検出物品。

【請求項25】 前記キャップ層の前記マイクロ構造化表面の前記マイクロチャネルが、前記マイクロ構造化表面に垂直な線に対して角度をなして傾いていることで、前記キャップ層の透明度が増している、請求項24に記載の検出物品。

【請求項26】 前記流体制御フィルム層が、複数のマイクロチャネルが設けられた2つのマイクロ構造化主面をさらに含み、両方のマイクロ構造化表面の前記マイクロチャネルが、前記物品全体に流体試料の途切れることのない流体流を得られるように構成されている、請求項1に記載の検出物品。

【請求項27】 前記フィルム層が、一方の主面における少なくとも1本のマイクロチャネルと他方の主面における少なくとも1本のマイクロチャネルとの間を流体連通状態にする少なくとも1つの開口をさらに含む、請求項26に記載の検出物品。

【請求項28】 前記物品全体に流体試料の途切れることのない流体流を得られるように構成された状態で、複数のマイクロチャネルが設けられた少なくとも1つのマイクロ構造化主面を各々が有する複数の流体制御フィルム層をさらに含み、前記複数のフィルム層がスタック状の構成に互いに隣接して配置された、

請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 29】 前記複数のフィルム層のうちの少なくとも 1 つが、複数のマイクロチャネルが設けられた第 2 のマイクロ構造化主面を含む、請求項 28 に記載の検出物品。

【請求項 30】 前記スタック状の構成の最も上のマイクロ構造化表面に隣接して配置され、その最も上の表面にある前記マイクロチャネルの一部を少なくとも部分的に被覆するキャップ層をさらに含む、請求項 28 に記載の検出物品。

【請求項 31】 前記複数のフィルム層のうちの少なくとも 1 つが、少なくとも 1 つの他のフィルム層の前記マイクロチャネルとは構成の異なるマイクロチャネルを含む、請求項 28 に記載の検出物品。

【請求項 32】 前記複数のフィルム層のうちの少なくとも 1 つが、そのフィルム層と少なくとも 1 つの隣接するフィルム層との間を流体連通状態にする少なくとも 1 つの開口を含む、請求項 28 に記載の検出物品。

【請求項 33】 前記検出ゾーンが複数の検出要素を含む、請求項 28 に記載の検出物品。

【請求項 34】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが、前記複数の検出要素のうちの他の少なくとも 1 つとは異なるフィルム層と結合されている、請求項 33 に記載の検出物品。

【請求項 35】 少なくとも 1 つの検出要素が、前記検出物品の各フィルム層の各マイクロチャネルと結合されている、請求項 34 に記載の検出物品。

【請求項 36】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが、前記検出要素のうちの他の少なくとも 1 つとは異なるものである、請求項 33 に記載の検出物品。

【請求項 37】 各検出要素が、他のすべての検出要素とは異なるものである、請求項 35 に記載の検出物品。

【請求項 38】 異なる検出要素が、前記検出物品の各フィルム層の各マイクロチャネルと結合されたものである、請求項 37 に記載の検出物品。

【請求項 39】 前記少なくとも 1 つの検出要素が、前記フィルム層の少なくとも 1 本のマイクロチャネルと結合されたものである、請求項 1 に記載の検出

物品。

【請求項 40】 前記少なくとも 1 つの検出要素が、前記複数のマイクロチャネルのうちの 1 本の中に位置している、請求項 39 に記載の検出物品。

【請求項 41】 前記少なくとも 1 つの検出要素が、前記複数のマイクロチャネルのうちの 1 つに隣接して位置している、請求項 39 に記載の検出物品。

【請求項 42】 前記マイクロチャネルの一部を少なくとも部分的に被覆するように前記マイクロ構造化表面に隣接して配置されたキャップ層をさらに含み、前記少なくとも 1 つの検出要素が前記キャップ層の一部として設けられている、請求項 41 に記載の検出物品。

【請求項 43】 前記検出ゾーンが複数の検出要素を含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 44】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが、前記フィルム層の各マイクロチャネルと結合されたものである、請求項 43 に記載の検出物品。

【請求項 45】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが、前記複数のマイクロチャネルのうち 1 本の中に位置している、請求項 44 に記載の検出物品。

【請求項 46】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが、前記複数のマイクロチャネルのうちの 1 本に隣接して位置している、請求項 44 に記載の検出物品。

【請求項 47】 前記マイクロチャネルの一部を少なくとも部分的に被覆するように前記マイクロ構造化表面に隣接して配置されたキャップ層をさらに含み、前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが前記キャップ層の一部として設けられている、請求項 46 に記載の検出物品。

【請求項 48】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが前記複数のマイクロチャネルのうち 1 本の中に位置し、複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが前記キャップ層の一部として設けられている、請求項 47 に記載の検出物品。

【請求項 49】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも 1 つが、前記検出

要素のうちの他の少なくとも1つとは異なるものである、請求項43に記載の検出物品。

【請求項50】 各検出要素が、他のすべての検出要素とは異なるものである、請求項49に記載の検出物品。

【請求項51】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも1つがハードウェア装置を備える、請求項43に記載の検出物品。

【請求項52】 前記ハードウェア装置が、マイクロエレクトロニックデバイスと、マイクロオプティカルデバイスと、マイクロメカニカルデバイスと、からなる群から選択される、請求項51に記載の検出物品。

【請求項53】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも1つがアッセイ試薬を含む、請求項43に記載の検出物品。

【請求項54】 前記アッセイ試薬が、蛍光発生性の指示薬と、発色性の指示薬と、電気化学的試薬と、凝集試薬と、分析物特異結合因子と、増幅因子と、酵素と、触媒と、フォトクロミック剤と、誘電組成物と、分析物特異レポーターと、酵素結合抗体プローブと、DNAプローブと、RNAプローブと、蛍光ビーズと、リン光ビーズと、からなる群から選択される、請求項53に記載の検出物品。

【請求項55】 前記複数の検出要素のうちの少なくとも1つが試料精製材料を含む、請求項43に記載の検出物品。

【請求項56】 前記試料精製材料が、濾過要素と、クロマトグラフィ要素と、電気泳動要素と、分析物特異結合因子と、抗体と、抗体フラグメントと、DNAプローブと、固相支持体と、からなる群から選択される、請求項55に記載の検出物品。

【請求項57】 前記固相支持体が、ビーズと、糸と、多孔性媒体と、自立膜と、ゲルと、からなる群から選択される、請求項56に記載の検出物品。

【請求項58】 前記少なくとも1つの検出要素がハードウェア装置を備える、請求項1に記載の検出物品。

【請求項59】 前記ハードウェア装置が、マイクロエレクトロニックデバイスと、マイクロオプティカルデバイスと、マイクロメカニカルデバイスと、か

らなる群から選択される、請求項 58 に記載の検出物品。

【請求項 60】 前記少なくとも 1 つの検出要素がアッセイ試薬を含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 61】 前記アッセイ試薬が、蛍光発生性の指示薬と、発色性の指示薬と、電気化学的試薬と、凝集試薬と、分析物特異結合因子と、増幅因子と、酵素と、触媒と、フォトクロミック剤と、誘電組成物と、分析物特異レポーターと、酵素結合抗体プローブと、DNA プローブと、RNA プローブと、蛍光ビーズと、リン光ビーズと、からなる群から選択される、請求項 60 に記載の検出物品。

【請求項 62】 前記少なくとも 1 つの検出要素が試料精製材料を含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 63】 前記試料精製材料が、濾過要素と、クロマトグラフィ要素と、電気泳動要素と、分析物特異結合因子と、抗体と、抗体フラグメントと、DNA プローブと、固相支持体と、からなる群から選択される、請求項 62 に記載の検出物品。

【請求項 64】 前記固相支持体が、ビーズと、糸と、多孔性媒体と、自立膜と、ゲルと、からなる群から選択される、請求項 63 に記載の検出物品。

【請求項 65】 前記検出ゾーンの外に位置するさらなる検出要素をさらに含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 66】 前記検出物品のハンドリングおよび操作を容易にするためのハンドルをさらに含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 67】 前記フィルム層が複数の受入ゾーンをさらに含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 68】 前記フィルム層が複数の受入ゾーンに分離可能なものである、請求項 67 に記載の検出物品。

【請求項 69】 前記複数の受入ゾーンの前記マイクロチャネルが収束して前記検出ゾーンになる、請求項 67 に記載の検出物品。

【請求項 70】 前記フィルム層が複数の検出ゾーンをさらに含み、各検出ゾーンが少なくとも 1 つの受入ゾーンに対応している、請求項 67 に記載の検出

物品。

【請求項 7 1】 前記複数の検出ゾーンの各々が前記複数の受入ゾーンのうちの 1 つと対応している、請求項 7 0 に記載の検出物品。

【請求項 7 2】 前記マイクロチャネルの前記開口部が前記複数のマイクロチャネルの一端に設けられている、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 7 3】 前記マイクロチャネルの前記開口部が前記検出物品の幅方向に配置されるように前記マイクロチャネルが構成されている、請求項 7 2 に記載の検出物品。

【請求項 7 4】 前記マイクロチャネルの前記開口部が前記検出物品の長さ方向の少なくとも一部に沿って配置されるように前記マイクロチャネルが構成されている、請求項 7 2 に記載の検出物品。

【請求項 7 5】 前記マイクロチャネルの前記開口部が前記マイクロチャネルの上面に設けられている、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 7 6】 前記マイクロチャネルの一部を少なくとも部分的に被覆するように前記マイクロ構造化表面に隣接して配置されたキャップ層をさらに含む、前記キャップ層が、前記受入ゾーンに隣接して位置して前記マイクロチャネルの前記開口部へのアクセスを提供する開口を有する、請求項 7 5 に記載の検出物品。

【請求項 7 7】 前記検出ゾーンが前記受入ゾーンと少なくとも部分的に重なる、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 7 8】 前記フィルム層に隣接して着脱自在に配置されている少なくとも 1 つの支持層をさらに含む、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 7 9】 前記マイクロチャネルの一部を少なくとも部分的に被覆するように前記フィルム層の前記マイクロ構造化表面に隣接して分離可能に配置されたキャップ層をさらに含む、請求項 7 8 に記載の検出物品。

【請求項 8 0】 前記フィルム層が別のフィルム層と交換可能なものである、請求項 7 9 に記載の検出物品。

【請求項 8 1】 前記マイクロチャネルが複数の側壁と前記側壁間の底壁とによって画定される、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 8 2】 前記マイクロチャネルが、前記マイクロチャネルの底部で収束する側壁どうしによって画定される、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 8 3】 前記マイクロチャネルが、前記フィルム層の上に連続して延在する、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 8 4】 前記マイクロチャネルが、前記フィルム層の一方の側縁から前記フィルム層の別の側縁まで延在する、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 8 5】 検出対象となる流体試料の特徴が、色の変化と、蛍光と、ルミネッセンスと、濁りと、導電率と、電圧の変化と、光の吸収性と、光の透過性と、pH と、物理的な相の変化と、からなる群から選択される、請求項 1 に記載の検出物品。

【請求項 8 6】 複数のマイクロチャネルが設けられた少なくとも 1 つのマイクロ構造化主面を有する少なくとも 1 つの流体制御フィルム層を含む検出物品であって、前記マイクロチャネルが、前記物品全体に流体試料の途切れることのない流体流を得られるように構成され、前記フィルム層は、前記複数のマイクロチャネルの一部が少なくとも外力によらない流体搬送によって前記マイクロチャネルに設けられた開口部を介して前記複数のマイクロチャネルに前記流体試料を引き込む受入ゾーンと、前記マイクロチャネルに沿って前記受入ゾーンとの間で途切れることのない流体連通状態にある検出ゾーンとを含み、前記検出ゾーンが、該検出ゾーンの少なくとも 1 本のマイクロチャネル内での前記流体試料の特徴の検出を容易にする検出要素を少なくとも 1 つ含む、検出物品を提供するステップと、

前記検出物品の前記受入ゾーンを前記流体試料と流体接触状態にすることで前記検出物品内に前記流体試料を受入れるステップと、

前記検出ゾーン内での前記流体試料の特徴の検出を容易にすべく、前記マイクロチャネルに沿って前記流体試料を搬送することによって、前記流体試料を少なくとも 1 つの前記検出要素と相互作用させるステップと、を含む、流体試料の分析方法。

【請求項 8 7】 前記検出物品の前記検出ゾーン内の前記流体試料の特徴を検出するステップをさらに含む、請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 88】 検出される前記特徴が、色の変化と、蛍光と、ルミネッセンスと、濁りと、導電率と、電圧の変化と、光の吸収性と、光の透過性と、pH と、物理的な相の変化と、からなる群から選択される、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】 前記検出するステップが、前記流体試料の特徴を検出するのに適した検出装置と作用的に接触させて前記検出物品を配置することをさらに含む、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 90】 前記検出するステップが、前記検出ゾーン内で特徴を観察することをさらに含む、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 91】 前記検出物品が、前記検出ゾーンに隣接して位置する観察可能なエリアを含むキャップ層を含み、前記観察可能なエリアを介して観察を行う、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 92】 層に沿って流体試料の途切れることのない流体流を得られるように構成された複数のチャンネルが設けられた少なくとも 1 つのマイクロ構造化主面を有する少なくとも 1 つの流体制御フィルム層を提供するステップと、

複数のマイクロチャンネルの一部が少なくとも外力によらない流体搬送によって前記マイクロチャンネルに設けられた開口部を介して前記複数のマイクロチャンネルに前記流体試料を引き込むことのできる、前記フィルム層の受入ゾーンを提供するステップと、

前記チャンネルに沿って前記受入ゾーンとの間で流体連通状態にある、前記フィルム層の検出ゾーンであって、前記検出ゾーンの少なくとも 1 本のマイクロチャンネル内での前記流体試料の特徴の検出を容易にする検出要素を少なくとも 1 つ含む前記検出ゾーンを提供するステップと、を含む検出物品の製造方法。

【請求項 93】 前記フィルム層の前記マイクロ構造化表面に隣接して配置されたキャップ層を提供するステップをさらに含む、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】 前記キャップ層を提供するステップが、前記フィルム層の前記マイクロ構造化表面に前記キャップ層を積層することを含む、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】 前記少なくとも 1 つのフィルム層を提供するステップが、

複数のフィルム層を提供することと、前記複数のフィルム層を積み重ねて三次元検出物品を形成することとをさらに含む、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 6】 複数のマイクロチャネルが設けられた少なくとも 1 つのマイクロ構造化主面を有する少なくとも 1 つの流体制御フィルム層を含み、前記マイクロチャネルが、前記マイクロ構造化主面と垂直な線に対して前記チャネルの内抱角を傾けることによって、前記フィルム層を介する光学的透過性を高めるように構成されている、光学的透過性が高められたマイクロ流体物品。

【請求項 9 7】 複数の流体移送マイクロチャネルが設けられた少なくとも 1 つのマイクロ構造化主面を有する少なくとも 1 つの流体制御フィルム層を含み、前記流体移送マイクロチャネルが、前記流体制御フィルム層の主面の少なくとも一部に沿って延在する側壁によって画定され、前記流体制御マイクロチャネルが、前記流体制御マイクロチャネルを提供する前記側壁によって画定される前記チャネルの内抱角を、前記マイクロ構造化主面と垂直な線に対して傾けることによって、前記フィルム層を介する光学的透過性を高めるように構成されている、光学的透過性が高められたマイクロ流体物品。

【請求項 9 8】 すべてのマイクロチャネルが同様の形状であり、前記フィルム層全体が光学的に向上されるように傾いている、請求項 9 7 に記載のマイクロ流体物品。

【請求項 9 9】 前記マイクロチャネルの少なくとも 1 つの部分が同様の形状であり、前記フィルム層の少なくとも 1 つの部分が光学的に向上されるように傾いている、請求項 9 7 に記載のマイクロ流体物品。

【請求項 1 0 0】 両方の主面がマイクロ構造化され、前記流体制御フィルム層の前記主面の少なくとも一部に沿って延在する側壁によって画定される複数の流体移送マイクロチャネルを含み、前記流体制御マイクロチャネルが、前記流体制御マイクロチャネルを提供する側壁によって画定される前記チャネルの内抱角を、前記マイクロ構造化主面と垂直な線に対して傾けることによって、前記フィルム層を介する光学的透過性を高めるように構成されている、請求項 9 7 に記載のマイクロ流体物品。

【請求項 1 0 1】 複数の流体移送マイクロチャネルが設けられた少なくと

も 1 つのマイクロ構造化主面を有する少なくとも 1 つの流体制御フィルム層を含み、前記流体移送マイクロチャネルが、前記流体制御フィルム層の主面の少なくとも一部に沿って延在する側壁によって画定され、前記流体制御マイクロチャネルが、前記流体制御マイクロチャネルを提供する側壁によって画定される前記チャネルの内抱角を、前記マイクロ構造化主面と垂直な線に対して傾けることによって、前記フィルム層を介する光学的透過性を高めるように構成されている、光学的透過性が高められたマイクロ流体物品を提供するステップと、

前記流体移送マイクロチャネルに流体を提供するステップと、

光学的透過性が高められた前記フィルム層を介して前記マイクロ流体物品に関する現象を観察するステップと、を含む、マイクロ流体物品の使用方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

発明の属する技術分野

本発明は、流体（特に生物流体）を制御または搬送することができる物品に関する。特に、本発明は、後から検出を行う目的で当該流体を受入および搬送する性能を持つ物品に関する。

【0002】

従来技術

試料の分配が必要な生物学的アッセイを実施する場合、伝統的に試験管またはマイクロウェルの中で行っているが、アッセイを選択的かつ特異的なものとする上で必要なサンプリング、精製、試薬の添加、検出の各ステップを実施できるようにするためには、いくつかの段階で人手をかませる必要がある。この分野で現在行われている開発では、流体試料を迅速に処理して効率と費用対効果を高める能力に焦点が当てられている。時には、人手の介在量を減らしてアレイの複数のマイクロウェルにおけるアッセイ反応生成物の検出を支援することで、流体試料の試験、ハンドリング、調製の速度と効率とを高める自動試料ハンドリング機器が開発されたこともある。しかしながら、自動機器は規模が大きいため、こういった試験を現場で実施するのは困難なことが多い。

【0003】

上記の開発だけでなく、試料の解析および操作に用いる計装を小型化しようとする動きもある。このように小型化することで、極めて小さな試料を解析する能力、試薬の使用量を低減する機能、全体的なコストの削減といった、解析速度が増すこと以外の利点がいくつか得られる。

【0004】

このように小型化したことによる当然の結果として、提供する流体試料の量的な精度に対する要求が高まっている。マイクロリットルレベルの容量では、試料量の非常にわずかな変動ですら流体試料試験の解析内容と結果に大きく影響する場合がある。したがって、調製、ハンドリング、試験および解析時に流体試料を収容するのに用いられる物品は、流体を極めて正確に格納し、かかる物品表面ま

たは物品内にて流体搬送構造を提供するものでなければならない。リソグラフィ法でパターンを形成してエッチングを施した表面の特徴のあるガラスまたはシリコン基板から、マイクロ流体ハンドリングおよび解析用の精度の高い物品が製造されている。リソグラフィ法でパターンを形成したガラスまたはシリコンをベースにしたマイクロ流体チップを利用することで、マイクロ流体チップベースの酵素アッセイ、免疫アッセイ、DNAハイブリダイゼーションアッセイ、粒子操作、細胞解析および分子分離を行うことが基本的には実現可能となっている。しかしながら、当該技術分野では、これらのさまざまな機能を組み合わせ、生体臨床医学的なR&Dや製剤の発見、医療診断、食品および農業微生物学、軍事解析および法医学的解析において重要である複雑なバイオアッセイ業務を支えることへの需要が依然として残っている。ガラスやシリコンをベースにしたチップによって、上記の目的を達成する上での実用上の問題がいくつか生じている。これらの問題は、製造コストの高さ、ガラス基板のマイクロファブリケーションを行うための独立したプロセスとアッセイ試薬を取り込むための連続したプロセスとを併用できないこと、ガラスカバーを試薬含浸チップに封止することに伴う困難さに関係するものである。ポリイミド、ポリエステル、ポリカーボネートなどのプラスチックの基板から作られた物品も提案されている。

【0005】

また、この分野での小型化によって、高精度な流体格納・搬送構造に流体試料を導入するための装置および方法に対する需要も生まれている。既存の方法の中には、1つまたはそれ以上のピペット、シリンジまたは他の同様の装置を介して流体試料を分注することを含むものもある。流体試料をこのように機械的に導入するには、流体試料の分注量を正確に計量するだけでなく、流体分注装置と試験装置とを正確に整列配置させる必要がある。

【0006】

高スループットの解析システム（自動と手動の両方）に対する需要を受け入れるために、複数の流体試料ハンドリング・解析物品を設けた基板が開発されている。このような基板は、複数の物品に含まれる流体試料の同時および／または同期的な試験を可能にする可撓性のロール商品として形成されることがある。ある

いは、かかる基板は、内部に収容された流体試料の同時および／または同期的な試験を可能にできる、硬質、半硬質または可撓性のシート商品として形成されることもある。任意に、ロールまたはシートで提供される商品から物品を分離し、限られた試験に適用するようにしてもよい。

【0007】

特に上述したような生物学的検出アッセイの領域で、流体量と物品の構造面での精度に対する要件と結びつけた、効率がよく費用対効果の高い迅速な流体試料試験が相変わらず必要とされている。この組み合わせに伴って、特定の物品内での精度と物品から物品への精度を維持しつつ費用対効果が高く効率のよいやり方で必要な流体試験物品を生成する製造・形成方法に対する需要が生じている。また、試験および解析のプロセスを単純化する一方で、上述した効率、費用対効果および精度の点での厳しい要件を固守し、流体のハンドリング、試験、解析面で、診断業界、法医学業界、製薬業界および他の生物学的解析業界におけるさまざまな需要を満たす流体試験物品設計が相変わらず必要とされている。さらに、試料をアリコートに分配し、各アリコートを違った組み合わせのアッセイ試薬と反応させる流体ハンドリングアーキテクチャを提供することには利点がある。また、蛍光性または発色性の指示薬、電気化学的試薬、凝集試薬などの検出率を高める光学的または電子的な特徴を兼ね備えた流体ハンドリングアーキテクチャを提供することにも利点がある。

【0008】

課題を解決するための手段

本発明の検出物品は、生物学的アッセイを実施する目的で効率がよく迅速な流体試料のハンドリング方法を提供することによって、流体試料試験業界の需要を満たす。本発明によれば、物品の長さ方向に沿って途切れることのない流体流を提供する同延のチャンネルを複数含み、これらのチャンネルが、流体試料を受入れ、この流体試料をチャンネルに沿って搬送し、チャンネル内での流体試料に関する検出を容易にする、新規な小型検出物品が得られる。また、本発明は、これらの物品を使用および作成する方法も含む。

【0009】

本発明の少なくとも一実施形態では、検出物品は、複数の同延のチャンネルが設けられた少なくとも1つのマイクロ構造化表面を有する流体制御フィルムコンポーネントを少なくとも1つ含む。この検出物品は検出ゾーンを少なくとも含み、この検出ゾーンによって、1本またはそれ以上のチャンネル内でのイベントの結果または条件を含むがこれに限定されるものではない、検出ゾーン内での流体試料の特徴を検出することができる。検出ゾーンは、特徴の検出を容易にするものであれば、どのような組成物または構造部材であってもよい、少なくとも1つの検出要素を含む。検出の容易化は、検出を可能にする目的での検出プロセスに対する関与および／または流体試料の改質を包含することを意図したものである。検出要素をチャンネル内やチャンネルを被覆するまたは部分的に被覆する場合により存在するキャップ層内に配置してもよいし、あるいは物品の外においてもよい。

【0010】

また、検出物品は、液体試料と検出物品との間の界面として機能する受入ゾーンを含む。受入ゾーンは、外力によらない液体搬送によって流体試料を物品まで毛管流動させることのできるチャンネルを2本またはそれ以上含むものであると好ましいため、親水性であると都合がよいのは必至であり、さらに、チャンネルが開放されていてキャップ層で覆われていない場合は適切な表面エネルギーレベルのものでなければならない。

【0011】

もう1つの実施形態では、検出物品は、流体制御フィルム層の多層スタックで構成される同延の複数のチャンネルからなる三次元アレイを含む。流体制御フィルム層を積み重ねたものをマルチパラメータの検出物品として利用してもよい。この場合、スタックドアレイの各溝に独特な検出要素を持たせることができる。

【0012】

本発明の方法は、グルコースモニタリング、酵素ベースの試験、細菌同定、抗体プローブ捕捉、生物学的巨大分子のキャラクタリゼーション、DNAマイクロアレイ、不妊化の確認保証および多数の他の生物学的アッセイに、検出物品を使用することを含む。また、本発明の方法は、連続ロールツーロール方式によって検出物品を作製することを含む。これによって、高アスペクト比のマイクロ複製

チャンネルに入れ子溝などの部分構造を兼ね合わせ、流体流のタイミングまたは光路長を制御するためのフローダイナミクスを良くし、アスペクト比の可変性を高めることができる。また、連続プロセスによって、表面エネルギーおよび反応吸収を制御するための有機薄膜または無機薄膜をパターン化したり、試料精製要素、アッセイ試薬要素、マイクロ光学およびフレックス回路要素をパターン化したりすることができる。

【0013】

本発明によれば、検出物品内での流体流が正確に制御され、よって流体を迅速に受入れて分配することができる上、三次元で流れを制御することができるなど、従来技術の流体試料試験装置に比して多くの利益および利点が得られる。物品内での流体の流れを分流させて必要に応じて再度合流させてもよく、さらに随時別の方法で再度分流させることで、新規な多重試験を実施可能にすることもできる。また、複数の層物品において層間の相互の流体連通状態を維持する開口を設けておいてもよい。

【0014】

さらに、開放マイクロ構造面を用いることで、流体を改質したり検出を容易にしたりする目的で、表面剤を所望の領域に容易に適用することができる。異なる検出要素を物品の隣接したチャンネルに配置することによって、各チャンネルでの異なる結果の検出あるいは同一結果の異なるレベルまたは濃度での検出を容易にし、高度に多重化された小型検出物品を作製することができる。不浸透性材料を用いてマイクロ構造を作製すると、極めて強い保持力である表面張力を利用して流体試料をチャンネル内に保持できる、開放型の計深棒を得られる可能性が得られる。一方、半浸透性材料を用いてマイクロ構造を作製すると、使用する流体の拡散の制御が可能になり得る。場合により、保護層として機能し得る、受入ゾーンの毛管流動機能を高めることができるおよび／または検出を容易にできる、キャップ層またはカバー層を用いてもよい。

【0015】

本発明の検出物品を形成するのに用いるマイクロ構造化流体制御フィルム層には流体搬送性があるため、シリンジまたはピペットで試料を加えるなどの別途の

プロセスを必要とすることなく、毛管作用によって流体試料を構造体に容易に導入することができる。この特徴によって、検出物品は、一層高速かつ使いやすく、製造および使用費用が抑えられた概して用途の広いものになる。また、本発明によれば、フィルム層にキャップ層を積層する、複数の層物品を形成する、および／または他の構造を形成するなどの方法によって、フィルム層をさらに加工する機能が得られる。

【0016】

別の利点としては、開放型のチャネル、窓または光学的に透明なキャップ層を設けることで、検出ゾーンを観察または閲覧して検出を容易にできる機能があげられる。マイクロ構造化表面に形成するチャネルの角度を傾けるか、あるいは他の手段によって、マイクロ構造化キャップ層または流体制御フィルム層の光学的透過性を改善してもよい。

【0017】

定義

流体制御フィルム（FCF）は、流体を操作し、案内し、格納し、外力によらずに毛管流動させ、搬送し、あるいは制御することが可能なマイクロ複製パターンを含む主面を少なくとも1つ有するフィルムまたはシートまたは層を意味する。

【0018】

流体搬送フィルム（FTP）は、流体を外力によらずに毛管流動させるまたは搬送することが可能なマイクロ複製パターンを含む主面を少なくとも1つ有するフィルムまたはシートまたは層を意味する。

【0019】

「マイクロ複製」は、製造時に構造化表面の特徴の個々の忠実度を維持できるプロセスによってマイクロ構造化表面を作製することを意味する。

【0020】

発明の詳細な説明

添付の図面を参照すると、複数の図面を通して同様の構成要素には同様の参照符号を付してあることが理解できよう。

【0021】

本発明は、流体制御フィルムコンポーネントを採用した物品に関する。このセクションの冒頭で、好適な流体制御フィルムについて概略的に説明する。続いて、これらのフィルムを取り入れた本発明による物品の例について、かかる物品の具体的な用途とあわせて説明する。

【0022】

流体制御フィルム

本発明において使用するのに適した流体制御フィルムが、米国特許出願第米国特許出願第08/905,481号、同第09/099,269号、同第09/099,555号、同第09/099,562号、同第09/099,565号、同第09/099,632号、同第09/100,163号、同第09/106,506号、同第09/235,720号ならびに米国特許第5,514,120号および同第5,728,446号（いずれも本願明細書に援用する）に記載されている。本発明の好ましい流体制御フィルムは、繊維の塊ではなくアスペクト比（すなわちチャンネル長を湿ったチャンネルの周長で割った値）の高い開放チャンネルが複数設けられたマイクロ構造化表面を有するシートまたはフィルムの形態である。本発明で利用できる流体制御フィルムの溝は、繊維から作られたウェブ、フォームまたはトウ糸で達成される流れよりも効果的な液体の流れが得られるものであると好ましい。繊維に形成されるチャンネルの壁面は、比較的ランダムな起伏と複雑な表面を呈するため、チャンネルを通る液体の流れに干渉してしまう。これとは対照的に、本発明におけるチャンネルは、高い忠実度であらかじめ定められたパターンから正確に複製され、主面に沿って個々のチャンネルが延在する一連の開放毛管チャンネルが形成される。シート、フィルムまたはチューブに形成されるマイクロ複製チャンネルは、好ましくは実質的に各チャンネル長に沿って、より好ましくはチャンネルからチャンネルまで均一かつ規則的である。

【0023】

本発明の流体制御フィルムは、注型またはエンボス加工に適したどのような熱可塑性材料からも作製することが可能なものであり、一例として、ポリオレフィン、ポリエステル、ポリアミド、ポリ（塩化ビニル）、ポリエーテルエステル、

ポリイミド、ポリエステルアミド、ポリアクリレート、ポリビニルアセテートの他、ポリビニルアセテートの加水分解誘導体などがあげられる。ポリオレフィンが好ましく、特にポリエチレンまたはポリプロピレン、そのブレンドおよび／またはコポリマーならびに、酢酸ビニルなどのプロピレンおよび／またはエチレンと少量の他のモノマーとのコポリマーまたはメチルアクリレートおよびブチルアクリレートなどのアクリレートがあげられる。物性が極めて優れており、加工が容易で、特徴の似ている他の熱可塑性材料よりも一般に低コストであることから、ポリオレフィンが好ましい。ポリオレフィンには、キャストイングロールまたはエンボスロールの表面が容易に複製される。また、丈夫で耐久性にすぐれ、形状が十分に保持されるため、かかるフィルムは、注型またはエンボス加工処理後の操作が容易なものとなる。物性および固有に高い表面エネルギーの点から親水性ポリウレタンも好ましい。あるいは、ポリウレタン、アクリレート、エポキシおよびシリコンなどの熱硬化性樹脂（硬化性樹脂材料）から流体制御フィルムをキャストイングし、熱または紫外線または電子線放射または水分に暴露して硬化させることも可能である。これらの材料は、表面エネルギー調節剤（界面活性剤および親水性ポリマーなど）、可塑剤、酸化防止剤、顔料、離型剤、帯電防止剤などをはじめとする、さまざまな添加剤を含むものであってもよい。また、感圧接着剤材料を用いて好適な流体制御フィルムを製造することも可能である。場合によっては、無機材料（ガラス、セラミックまたは金属など）を用いてチャネルを形成してもよい。この流体制御フィルムは、液体への暴露時に自己の幾何学的形状と表面の特徴が実質的に保持されるものであると好ましい。また、流体制御フィルムを処理してフィルムに生体適合性を持たせてもよい。たとえば、ヘパリンコーティングを施すことができる。

【0024】

本発明による流体制御フィルムの溝（チャネル）は、所望の液体搬送が得られる限りどのような幾何学的形状のものであってもよく、容易に複製できる幾何学的形状であると好ましい。いくつかの実施形態では、図1a乃至図1dに示されるように、一次溝は流体制御フィルム的一方の主面にしか設けられていない。しかしながら、他の実施形態では、図1iおよび図1jに示されるように、流体制

御フィルムの両方の主面に一次溝を設けてある。

【0025】

図1aから明かなように、流体制御フィルム層112aは、第1の主面113と、第2の主面115とを有する。第1の主面113は複数のマイクロ構造化溝116を含む。図示の実施形態では、溝116は、一連のV形側壁117と頂部118とによって構造化表面113内に画定されている。場合によっては、側壁117および頂部118が、層112aの一方の縁から他方の縁まで変更箇所なく完全に延在してもよいが、用途によっては、側壁117を短くし、頂部118を構造化表面113の一部に沿ってのみ延在させる方が望ましい場合もある。すなわち、頂部118の間に画定されている溝116が層112aの一方の縁から他方の縁まで完全に延在してもよい。あるいは、かかる溝116が層112aの一部の上に延在するように画定されているだけでもよい。一部の上にのみ延在する溝は、層112aの縁で開始されてもよいし、あるいは、層112aの構造化表面113内の中間から開始して途中で終端してもよい。これらの溝は、ポリマー材料の連続した表面の上にあらかじめ定められた配列で、かつ、好ましくは規則正しい配列で画定されている。

【0026】

層112aを開放構成の溝116と共に利用してもよいし、1つまたはそれ以上の頂部118に固定できるキャップ層（図示せず）と共に層112aを利用することもできる。キャップ層と共に利用する場合、層112aは、流体を比較的孤立的に流動させて格納する、独立した溝を画定する。

【0027】

図1bから明かなように、流体制御フィルム層112bのもう1つの実施形態が、わずかに平坦化された頂部118'間に平坦で広い谷のある溝116'を含む形で示されている。この実施形態では溝の側壁131間に底面130が延在しているが、一方、図1aの実施形態では側壁117が互いに連結されて線119が形成されている。図1aの実施形態の場合と同様に、1つまたはそれ以上の頂部118'に沿ってキャップ層（図示せず）を固定し、独立した溝116'を画定してもよい。

【0028】

図1cは、頂部118' '間に画定された幅広溝132が設けられた構成の流体制御フィルム層112cの別の実施形態を示している。しかしながら、溝の側壁117' '間に平坦な表面を設けるのではなく、頂部118' 'の側壁117' '間に複数の小さな頂部133が配置されている。すなわち、側壁間に小さな頂部133によって二次溝134が画定された形になっている。頂部133は、頂部118' 'と同一の高さであってもよいし、そこまでの高さはなくてもよく、図示のように、小さな溝134が内側に分散された第1の幅広溝132を形成している。頂部118' 'および133は、頂部118' 'および133同士または頂部118' 'と133との間で相互に必ずしも均一に分散されている必要はない。

【0029】

図1e乃至図1jは、本発明で利用できる流体制御フィルムの他のさまざまな実施形態を示している。図1a乃至図1jには細長い直線構成の溝を示してあるが、これらの溝を他の構成で設けることも可能である。たとえば、溝長に沿ってさまざまな断面幅の溝にすることが可能である。すなわち、溝は溝の長さ方向に沿って広がるおよび／または収束するものであってもよい。溝の側壁についても同様で、溝の延在方向または溝の高さ方向に直線状以外の形状にすることが可能である。通常、流体搬送装置内で第1の点から第2の点まで延在する少なくとも複数の独立した溝部分を提供できるものであれば、どのような溝構成でも企図することができる。必要があれば、長さ全体に沿って独立した状態が維持できるような構成の溝にしてもよい。

【0030】

図1dを参照すると、流体制御フィルム層112dの好ましい実施形態は、平坦な陸部101間に複数の直線状一次溝102が形成された溝の幾何学的形状を含む。この一次溝102には、複数のノッチ105によって形成された二次溝103が含まれている。ノッチ105（あるいは、溝がV形であって実質的に直線状の側壁がある場合は二次溝103）の内抱角 α は、約10から約120°、好ましくは約10から約100°、最も好ましくは約20から約95°である。ノ

ツチの内抱角は一般に、ノッチを起点にしてノッチを形成している側壁上のノッチから 2～1000 ミクロンの位置にある点まででとったセカント角であり、好ましくは、内抱角は、第 2 の溝の側壁を半分あがった点でとったセカント角である。

【0031】

一次溝が液体を運ぶ上で非効率的なものになってしまう幅でない限り、一次溝の内抱角は重要ではない。通常、一次溝の最大幅は 3000 ミクロン未満であり、好ましくは 1500 ミクロン未満である。V 溝形の一次溝の内抱角は一般に、約 10° から 120°、好ましくは 30° から 90° である。一次溝の内抱角が小さすぎると、適当な数の二次溝を収容できるだけの十分な幅を一次溝の底に確保することができない。通常、一次溝の底に 2 本またはそれ以上の二次溝を収容できるように一次溝の内抱角が二次溝の内抱角よりも大きいことが好ましい。通常、(V 形一次溝の場合であれば) 二次溝の内抱角の方が一次溝の内抱角よりも少なくとも 20% 小さい。

【0032】

図 1 d および図 1 i を参照すると、最も低い溝ノッチより上にある頂部または頂面の高さに相当する、一次溝 102, 122 の深さ d が、実質的に均一であると好ましい。深さ d は、約 5 から約 3000 ミクロンであると好適であり、一般に約 50 から約 3000 ミクロンであり、好ましくは約 75 から約 1500 ミクロンであり、最も好ましくは約 100 から約 1000 ミクロンである。いくつかの実施形態では上記の範囲よりも深さ d の方が深い溝 102, 122 を設けたフィルムを使用できることは理解できよう。溝 102, 122 が極度に深いと、流体制御フィルムの全体の厚さが不必要に大きくなり、フィルムが必要以上に硬いものになってしまうことが多い。

【0033】

図 1 i および図 1 j は、一次溝が両方の主面 120 および 121 にある流体制御フィルム 112 i および 112 j を示している。図 1 i に示されるように、一次溝 122 は、一方の表面 120 から他方の表面 121 までが横方向にずれていてもよいし、図 1 j に示されるように、互いが直接向き合うように整列配置され

ていてもよい。図 1 i に示すような溝がずれた流体制御フィルム 1 1 2 i では、流体搬送に利用できる表面積の大きさを最大にしつつ、同時に材料の使用量を最低限に抑えることができる。また、溝がずれた流体制御フィルム 1 1 2 i の方が図 1 j に示すような溝の揃った流体制御フィルム 1 1 2 j よりも厚さが薄くシーツの硬度が小さいため、柔らかめの感じに作ることが可能である。図 1 j を参照すると、本発明で利用できる流体制御フィルム 1 1 2 j は、1 つまたはそれ以上の穴または開口 1 2 4 が設けられたものであってもよい。このようにすることで、流体制御フィルム 1 1 2 j の第 1 の表面 1 2 0 と接触した流体の一部をフィルムの第 2 の表面 1 2 1 まで搬送し、液体に対する制御を改善して液体流の可用性を高めることが可能になる。開口 1 2 4 は、溝のノッチと整列配置されている必要はなく、必要な場所や都合のよい場所にどこでも配置できるものである。また、開口 1 2 4 は、開口から開口までの幅を変えてもよく、溝に対する幅を変えることも可能である。開口 1 2 4 内にある流体制御フィルムの表面は、開口 1 2 4 を介して流体流を助長するように設計されていると好ましい。

【0034】

図 1 d および図 1 i に代表的に示されるように、各一次溝 1 0 2, 1 2 2 の中には、少なくとも 2 本の二次溝 1 0 3, 1 2 3 と、少なくとも 2 つのノッチ 1 0 5, 1 2 5 とがあり、ノッチ 1 0 5, 1 2 5 または各二次溝 1 0 3, 1 2 3 のノッチが、二次頂部 1 0 6, 1 2 6 によって分離されている。通常、各二次溝 1 0 3, 1 2 3 には一般にノッチ 1 0 5, 1 2 5 が 1 つしかないが、二次溝 1 0 3, 1 2 3 が矩形であれば二次溝 1 0 3, 1 2 3 には 2 つのノッチ 1 0 5, 1 2 5 ができることになる。V 溝形の二次溝 1 0 3, 1 2 3 の二次頂部 1 0 6, 1 2 6 は一般に、内抱角ベータ (β) が一般に $(\alpha^1 + \alpha^2) / 2$ であることが特徴である。ここで、 α^1 および α^2 は、各二次溝を形成している 2 つの側壁が対称で屈曲していないと想定した場合の 2 本の隣接した V 溝形二次溝 1 0 3, 1 2 3 の内抱角である。通常、角度 β は約 10° から約 120° であり、好ましくは約 10° から約 90° 、最も好ましくは約 20° から約 60° である。二次頂部も平坦であってもよい（この場合、内抱角は理論的には 0° になる）し、明確な頂面または内抱角のない、たとえば凸形または凹形などの形で湾曲していてもよい。好まし

くは、各一次溝 102, 122 ごとに、図 1 d に示されるように、端の溝に関連したノッチ 108 または 109 を入れて少なくとも 3 つの二次溝 103, 123 および／または少なくとも 3 つのノッチがある。

【0035】

図 1 d から明かなように、二次溝 103, 123 のうちの 1 つの深さ d' は、ノッチ 105 より上にある二次頂部 106 の頂面の高さであり、流体制御フィルムの長さ方向に均一であって一般には少なくとも 5 ミクロンである。二次溝 103, 123 の深さ d' は、通常は一次溝の深さの 0.5～80% であり、好ましくは 5～50% である。頂部 106, 126 の片側のノッチ 105, 125 の間隔も流体制御フィルム 112 i、112 j の長さ方向に均一であると好ましい。好ましくは、各溝について、特定の長さの流体制御フィルム範囲で一次溝および／または二次溝の深さと幅が 20% 未満しか変動せず、好ましくは 10% 未満しか変動しない。二次溝の深さと形状がこの範囲を超えて変動すると、流体制御フィルムに沿った液体輸送の比率と均一性に実質的な悪影響がおよぶ。通常、一次溝および二次溝は障害物のない連続した状態にある。

【0036】

次に、図 2 a 乃至図 2 f を参照すると、本発明で利用できる流体制御フィルムコンポーネントは、流体制御フィルムまたはチャネルを単純に積み重ねたもの（図 2 a 乃至図 2 c 参照）、層間に閉じた毛管が形成される流体制御フィルムまたはチャネルの積層（図 2 d 参照）ならびに両方の主面に一次溝が設けられた層を積み重ねたもの（図 2 d 参照）を含むが、これに限定されるものではない、さまざまな構成のマイクロ複製フィルムまたはチャネルの層を複数含むものであってもよい。下側のフィルムの溝あるいは溝の少なくとも一部を上側のフィルムの底面で囲むようにしてもよい。たとえば、図 2 b に示されるように、構造化層 152 のスタック 150 では、フィルム層 154 の底が隣接しているフィルム層 156 の溝 155 を囲んでもよい。必要があれば、図 2 e に示されるように、任意のトップカバーフィルムまたはキャップを用いて最も上のフィルムの溝を囲むようにしてもよい。また、1 つまたはそれ以上のスタック層が、マイクロ構造化表面がひとつであろうとこのような表面が 2 つであろうと無関係に、スタックの層間で

流体を連通させる図 1 j に示すものなどの開口を 1 つまたはそれ以上含んでもよい。任意に、マイクロ構造化層から形成したスタックを、必要に応じて薄く切断し、薄い複溝アレイを形成してもよい。

【0037】

あるいは、図 2 f に示されるように、本発明で利用できる流体制御フィルムをロール状に巻回し、螺旋構成で溝を囲んだ状態を作る単一のフィルム層として形成してもよい。必要があれば、巻回前に一方の表面に開放溝のあるマイクロ複製フィルムを両面接着剤層で積層してから巻回してもよい。接着剤層はロールの隣接層同士を接合することになるため溝が封止される。任意に、巻回した流体制御フィルムを薄く切断して溝のディスクにし、これを複数のアレイ試験モジュールとして利用してもよい。

【0038】

溝の内抱角は約 10° から 120° であればよい。好ましくは、溝は約 5 から 3000 ミクロンの深さであり、深さ約 50 から 1000 ミクロンの寸法が最も好ましい。

【0039】

本発明で利用できる流体制御フィルムの中には、フィルム溝の軸に沿って液体（水、尿、血液または他の水溶液など）を外力によらずして均一に搬送できるものがある。この機能を毛管流動と呼ぶことが多い。流体制御フィルムの外力によらずして液体を搬送する機能に影響する主な 2 つの要因として、(i) 表面の構造または輪郭（毛管作用、溝の形状など）および (ii) フィルム表面の性質（表面エネルギーなど）があげられる。所望の量の流体搬送能を達成するために、設計者が流体制御フィルムの構造または輪郭を調節するおよび／または流体制御フィルム表面の表面エネルギーを調節してもよい。

【0040】

流体制御フィルムでの毛管流動を達成するために、フィルム表面は搬送対象となる液体で「濡れる」ことのできるものでなければならない。通常、液体によって濡れる固体表面の感受性は、水平に配置された表面に液体をのせてこれが安定するまで放置した後に固体表面との間で液体がなす接触角で表される。この角度

は「静的接触角」と呼ばれることもあれば、単に「接触角」と呼ばれることもある。

【0041】

次に、図3aおよび図3bを参照すると、接触角シータ θ は、水平面においた液滴表面の、水平面との接点箇所で液滴の表面に接している線と、水平面との間の角度である。接線が水平面に垂直であるとすれば液滴の接触角は 90° である。接触角が 90° より大きくなると、図3bに示されるように、固体の表面はその液体で濡れることがないとみなされ、固有に「疎水性」と呼ばれる。疎水性フィルムには、ポリエチレンまたはポリプロピレンなどのポリオレフィンが含まれる。

【0042】

一般に、接触角が 90° 以下であると、図3aに示されるように、固体の表面はその液体で濡れるとみなされる。水滴または水溶液の滴が接触角 90° 未満になる表面は一般に「親水性」と呼ばれている。本願明細書では、「親水性」という用語を、材料の表面の特徴すなわち水溶液で濡れることを示す目的のみ使用し、その材料が水溶液を吸収するか否かについては表していない。したがって、材料のシートが水溶液に対して不透過性であるか透過性であるかとは無関係に、ここでは親水性であると呼んでいる材料もある。このため、固有に親水性であるポリ（ビニルアルコール）などの樹脂材料で作製されたフィルムから本発明の流体制御フィルムに使用する親水性フィルムを形成してもよい。表面での接触角がゼロに近い液体は表面を完全に濡らすものとみなされる。

【0043】

マイクロ複製フィルム材料自体の性質と搬送される流体の性質次第では、十分な毛管力をフィルムで得るために、フィルムの表面を調節または改質したい場合がある。たとえば、フィルムの表面エネルギーに影響するように流体制御フィルムの表面の構造を変更してもよい。本発明の流体制御フィルムは、さまざまな輪郭を持ち得るものである。上述したように、好ましい流体制御フィルムは、断面V形または矩形の複数のチャネル、これらの組み合わせならびに、二次溝すなわち溝内の溝を有する構造からなるものである。開放溝の場合、V溝流体制御フィル

ムのマイクロ構造化表面の所望の表面エネルギーは以下のとおりとなる。

$$\theta < (90^\circ - \alpha / 2)$$

式中、シータ (θ) はフィルムに対する液体の接触角であり、アルファ (α) は二次V溝ノッチの平均内抱角である。(たとえば図1gを参照のこと。)

【0044】

内抱角幅の狭い二次溝の方が通常は垂直方向の毛管流動距離が長いことが観察されている。しかしながら、 α が小さすぎると流量が大幅に下がってしまう。 α が大きすぎると、二次溝の所望の毛管流動作用が得られなくなる場合がある。接触角 θ は角度幅の大きい溝についてのものでなければならぬため、 α が小さくなくても同様の液体搬送量を得るのに液体の接触角 θ を同じように小さくする必要はない。したがって、流体制御フィルムの構造化表面の幾何学的形状を変更することで、表面エネルギーを変え、よってフィルムの毛管流動能も変えてフィルムの液体搬送能を改善することができる。

【0045】

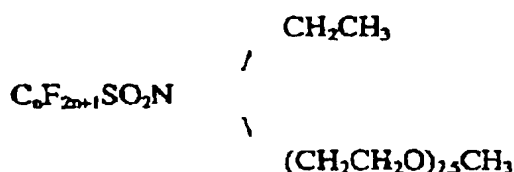
十分な毛管力をフィルムで得るためにフィルムの表面を改質するもう1つの例が、表面が十分に親水性になるようにこれを変えるというものである。本発明の流体制御フィルムと接触することになる生物学的試料は水性である。したがって、このようなフィルムを本発明の流体制御フィルムとして用いる場合、たとえば表面処理、表面コーティングまたは表面剤の塗布、あるいは選択した薬剤を取り込むなど、通常は何らかの変更を施し、表面を接触角が 90° 以下の親水性にすることで、流体制御フィルムの濡れ性と液体搬送特性を高めるようにしなければならない。表面を親水性にする方法としては、(i) 界面活性剤を取り込む、(i i) 親水性ポリマーを取り込むまたはこれを表面コーティングする、(i i i) 親水性シランで処理する、(i v) 水分に暴露されると親水性になる SiO_2 などの無機薄膜コーティングで処理する方法があげられる。他の方法も考えられる。

【0046】

本発明で使用する流体制御フィルムの表面を親水性にするには、周知の好適な方法を利用すればよい。界面活性剤の局所塗布などの表面処理、プラズマ処理、

真空蒸着、親水性モノマーの重合化、親水性部分のフィルム表面へのグラフト重合、コロナ処理または火炎処理などを用いてもよい。本発明のフィルムの表面を改質する方法の一例として、以下の化学式で表される物質すなわち、

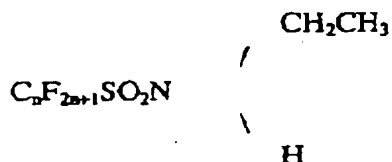
【化1】



式1

(式中、 $n = 8$ (97%)、 $n = 7$ (3%)) を90重量%またはそれ以上と、以下の化学式で表される物質すなわち

【化2】



式2

(式中、 $n = 8$ (97%)、 $n = 7$ (3%)) を10重量%以下と、を含む材料の1%水溶液を局所塗布することがあげられる。このような作用物質の調製については、米国特許第2,915,554号(Ahlbrecht et al.)に開示されている。

【0047】

あるいは、フィルムの押出時に、内部添加剤として界面活性剤または他の好適な薬剤を樹脂に配合してもよい。一般には、界面活性剤コーティングの局所塗布に頼るのではなく、流体制御フィルムの原料となるポリマー組成物に界面活性剤を取り込む方が好ましい。コーティングを局所塗布すると、溝のノッチが埋まってしまう、すなわち鈍くなってしまう、本発明で意図している所望の液体流に干

渉することがあるためである。ポリエチレン製の流体制御フィルムに取り込むことができる界面活性剤の一例として、たとえば約 0.1～0.5 重量%で用いる、TRITONTM X-100 すなわちオクチルフェノキシポリエトキシエタノール非イオン界面活性剤があげられる。

【0048】

本発明の好ましい実施形態は、流体制御フィルムを取り込む生成物の耐用期間をとおして所望の流体搬送特性を保持する。流体制御フィルムの耐用期間中をとおして界面活性剤を確実に利用できるようにするために、物品の耐用期間中をとおして物品において十分な量で界面活性剤を利用できるか、流体制御フィルムの表面に界面活性剤を固定化しておくことが好ましい。たとえば、ジアルコキシシラン官能基またはトリアルコキシシラン官能基を用いて界面活性剤を官能化することによって、流体制御フィルムにヒドロキシル官能性界面活性剤を固定化することができる。その後、流体制御フィルムの表面に界面活性剤を塗布する、あるいは、界面活性剤を物品に含浸させ、続いて物品を水分に暴露してもよい。水分によって加水分解が起こり、続いて縮合によってポリシロキサンが形成される。ホウ酸塩のイオンと会合させることでヒドロキシ官能性界面活性剤（特に 1, 2 ジオール界面活性剤）を固定化してもよい。好適な界面活性剤としては、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤および非イオン界面活性剤があげられるが、刺激の可能性が比較的低いことから非イオン界面活性剤が好ましい場合がある。ポリエトキシ化アルキル、アラキルおよびアルケニルアルコール、「Pluronic」および「Tetronic」などのエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドコポリマー、アルキルポリグルコシド、ポリグリセリルエステルなどを含む、ポリエトキシ化界面活性剤およびポリグルコシド界面活性剤が特に好ましい。他の好適な界面活性剤が、米国特許出願第 08/576,255 号（本願明細書に援用）に開示されている。あるいは、親水性モノマーを物品に添加し、*in situ* にて重合化して相互貫入ポリマーネットワークを形成してもよい。たとえば、親水性アクリレートと重合開始剤とを添加し、熱または光線照射によって重合化してもよい。

【0049】

好適な親水性ポリマーとしては、エチレンオキシドのホモポリマーおよびコポリマー、ビニルピロリドンなどのビニル不飽和モノマー、アクリル酸など、カルボン酸官能性アクリレート、スルホン酸官能性アクリレート、ホスホン酸官能性アクリレート、ヒドロキシエチルアクリレートなどのヒドロキシ官能性アクリレート、酢酸ビニルおよびその加水分解誘導体（ポリビニルアルコールなど）、アクリルアミド、ポリエトキシシル化アクリレートなどを取り込んだ親水性ポリマー、デンプンおよび化工デンプン、デキストランなどの親水性改質セルロースならびに多糖類などがあげられる。

【0050】

上述したように、親水性シランまたはシラン混合物を流体制御フィルムの表面に塗布したり、物品に含浸させたりして、流体制御フィルムまたは物品の特性を調節することができる。好適なシランとしては、米国特許第5,585,186号（本願明細書に援用）に開示されている陰イオンシランならびに非イオンまたは陽イオン系の親水性シランがあげられる。陽イオンシランは特定の状況において好ましいことがあり、これらのシランの中には抗菌特性があると考えられているものがある点も有利である。

【0051】

また、上述したように、流体制御フィルムの一部に SiO_2 などの無機薄膜コーティングを選択的に蒸着してもよいし、マイクロチャネルの内面などを利用して物品に取り込むようにしてもよい。蒸着については、流体制御フィルムの製造時にインラインで行ってもよいし、後から行う作業でもよい。好適な蒸着法の例としては、真空スパッタリング、電子ビーム法、溶液法および化学蒸着があげられる。流体制御フィルムの SiO_2 コーティングによって、他のタイプのコーティングや添加剤の場合よりも透明度の高いフィルムを製造できるという利点がさらに加わることがある。また、 SiO_2 コーティングは、他のコーティングや添加剤のように時間が経つにつれて洗い流されてしまうことも少ない。

【0052】

無機コーティングは、さまざまな機能を果たすことができる。たとえば、コーティングを用いて流体制御フィルムの親水性を高めたり、高温特性を改善したり

することができる。特定のコーティングを塗布すると、サイジングゲル、濾過用ゲルまたはアッセイ試薬ゲルのマイクロチャネルなどへの毛管流動が容易になる場合もある。導電性コーティングを使用して、圧電または蠕動ポンプ運動用の電極またはダイヤフラムを形成することもできる。さらに、コーティングをバリアフィルムとして利用してガス抜けを防ぐことも可能である。

【0053】

上述したように、外力によらずして流体を搬送する機能のある流体制御フィルムから毛管流動材などの物品を形成してもよく、この物品を開放溝または閉塞溝のどちらを含む形に構成してもよい。流体制御フィルムから得た閉塞溝の毛管流動材を機能させるには、この毛管流動材は、所望の流体が流体制御フィルムの表面を濡らすことができる程度に十分な親水性を持つものであると好ましい。開放溝の毛管流動材を機能させるには、流体が流体制御フィルムの表面を濡らすだけでなく、フィルムの表面エネルギーが、上記にて示すような流体と表面との間の接触角 θ が 90° からノッチ角度 α の半分を引いた値と等しいかこれ以下になるなど、適切なレベルになければならない。

【0054】

検出物品

ここで、図4を参照すると、本願明細書では検出物品200と呼ぶ本発明の小型検出装置が、上述したように物品の長さ方向に沿って途切れることなく延在していると好ましい複数の同延の溝204が設けられた、流体制御フィルムの少なくとも1つの層202から作製されている。本願明細書において使用する「同延」という用語は、溝を通る連続した流路について説明するものである。溝204の長さ方向に沿って、検出物品200は、受入ゾーン210と検出ゾーン220とを含む。溝204は、溝204の長さ方向の端から端まで外力によらない均一な流体搬送作用または毛管作用によって、受入ゾーン210と検出ゾーン220との間で受入ゾーン210へ、さらには検出ゾーン220まで液体試料を毛管流動させるまたは搬送するための手段になる。物品200の個別で重なりのないエリアとして示されてはいるが、受入ゾーン210および検出ゾーン220は必要に応じて部分的にまたは完全に重なり合ってもよいものであることは理解できよ

う。

【0055】

検出物品 200 は、受入ゾーン 210 で流体試料を受入れるように設計されている。受入れ後、この流体試料を何らかの方法で試験して、検出ゾーン 220 にて検出可能な特徴を引き起こすことができる。試験対象となる流体試料については、血液、血清、血漿、唾液、水晶体液、髄液、膿汁、汗、滲出液、尿、乳をはじめとする生理流体などであるが、これに限定されるものではソースから、あるいは、食品または飲料試料、不妊化アッセイ試薬または生物学的研究試料などのソースから誘導すればよい。抽出、添加、分離、希釈、濃縮、濾過、蒸留、透析などであるがこれに限定されるものではない前処理を試料に対して施しておいてもよい。生理流体だけでなく、他の液体被検試料を用いてもよく、興味の対象である成分は液体であっても固体であってもよい。固体の場合は、この固体を液体の媒質中に溶解または懸濁させればよい。こうした他の試料は、不妊化のモニタリング、食品微生物学、水質試験および医薬品試験などの分野に関連していることがある。本発明の検出物品は通常、生体臨床医学的な R & D や製剤の発見、医療診断、食品および農業微生物学、軍事解析および法医学的解析に使用できる生物学的な材料を検出する上で有用である。

【0056】

上述したように、層 200 などの流体制御層は、物品 200 と一体の部品として形成することが可能なものである。あるいは、流体制御層の代わりになるカバー層と関連していてもしていなくてもよい支持用の構成要素を物品にさらに含む形で、流体制御フィルム構造（たとえば溝 204 のマイクロ複製パターンなど）を分離可能な構成要素として検出物品 200 に組み込むようにしてもよい。任意に、検出ゾーンでの流体試料内での特徴の検出について後述する場合と同様に、流体制御フィルム層 202 を検出装置に着脱自在に組み込んでもよく、以後の試験を各々変更して入れ替えるようにしてもよい。マイクロ複製パターンまたは層を、検出物品 200 とは別のラインで作製してもよいし、検出物品 200 の収束作業時に一体に形成してもよいことは理解できよう。

【0057】

開放溝 204 を設けた状態で検出物品 200 を作製してもよい。任意に、図 5 に示されるように、検出物品 230 は、閉塞溝 232 のある状態で作製することが可能なものである。ここで、カバーまたはキャップ層 235 を配置してあるが、溝 232 の一部または全体を封止するおよび／または溝 232 の長さ方向全体を封止する、あるいは溝 232 の長さ方向の一部のみを封止するなどの形が考えられる。好適なキャップ層については、以下において一層詳細に説明する。

【0058】

受入ゾーン 210 は、液体試料と検出物品 200 との間の界面として機能する。受入ゾーン 210 は、所望の容量の試料を物品 200 のマイクロ構造に導入するのに十分な受入表面を提供するものであると好ましい。この目的のために、受入ゾーン 210 は、上述したような外力によらない液体搬送によって流体試料を物品 200 まで毛管流動させることが可能な溝 204 を 2 本またはそれ以上含むものであると好ましい。したがって、溝 204 は、被検液体試料によって濡れることができるように好適な親水性を持つものでなければならない。溝 204 が開放溝である場合は、上述したように、毛管流動作用を達成すると共に試料を溝 204 に導入するために、溝 204 は必ず適当な表面エネルギーレベルのものでなければならない。また、1 本の溝がブロックされたり、あるいは検出ゾーン 220 まで流体を毛管流動させることができない場合に備えて、複数の溝 204 を利用して流体が確実に移動できるようにする。本発明の受入ゾーンは補助なくして流体試料を検出物品まで毛管流動させることのできるものであるが、圧力差、電気泳動またはポンプ作用などの他の流体搬送方法を必要に応じて併用してもよいことは理解できよう。

【0059】

本発明による受入ゾーン 210 の一例を図 4 に示す。この実施形態では、溝 204 を液体試料との間で流体接触状態にし、物品 200 の毛管流動作用によって溝 204 まで試料を搬送させることができるように、溝 204 は物品 200 の一方の端 201 では開放されている。ここで図 6 a を参照すると、検出物品 270 のもう 1 つの実施形態が、複数のマイクロ構造化溝 272 のある流体制御フィルム層 273 から形成された状態で示されている。溝 272 の方向が 90° 変わる

ように、溝 272 は物品 270 の一方の端 271 に屈曲部を有する。結果として、受入ゾーン 275 は、物品 200 の場合のように幅方向ではなく、物品 270 の長さに沿って開放された複数の溝孔を含む。物品 270 の反対側の端には検出ゾーン 276 が設けられている。同様に、検出物品の溝を必要に応じて任意の方向に調節および／または再調節し、物品の要件を満たすようにすることができる。

【0060】

ここで、図 6b を参照すると、検出物品 280 のさらにもう 1 つの実施形態が、複数のマイクロ構造化溝 282 のある流体制御フィルム層 281 から形成された状態で示されている。溝 282 を被覆するキャップ層 283 も設けられている。この実施形態では、溝 282 の末端は幅方向と長さ方向のいずれも開放されておらず、代わりにキャップ層 283 内に形成された開口 285 を介して上面 284 が露出し、これが受入ゾーン 286 を形成している。流体試料は開口 285 で導入され、複数の溝 282 まで毛管流動されて物品 280 を介して流動し、物品 280 の反対側の端に設けられた検出ゾーン 287 に入る。

【0061】

図 6c に示されるように、受入ゾーン 241 の溝 242 は、特定の検出物品 240 の検出ゾーン 243 の溝 244 とは数が異なってもよい。ここでは検出ゾーン 243 の溝 244 よりも受入ゾーン 241 の溝 242 の方が少ない状態を示してあるが、逆の状態すなわち検出溝 244 よりも受入溝 242 の方が多い状態で物品 240 を構成してもよい。しかしながら、いずれの場合も、受入ゾーン 241 から検出ゾーン 243 への試料液体の流れが連続して途切れることのないように維持する。

【0062】

図 4 に代表的に示されるように、溝 204 同士は受入ゾーン 210 内で同延的に隣接していてもよい。しかしながら、図 7 に示されるように、必要があれば検出物品 250 の溝 252 を、253、254 および 255 などの 2 つまたはそれ以上の複数の別個の溝受入ゾーンに分け、2 種類以上の液体試料を検出物品 250 に導入できるようにしてもよい。本発明で提供する流体制御フィルム層は極め

て薄いため、必要であれば、試験の時点で、ユーザーが必要に応じて検出物品の受入ゾーンを2つまたはそれ以上の別個の受入ゾーンに分けることもあり得る。任意に、必要があれば、溝を分けやすいようにするためのミシン目または他の補助を設け、複数の受入ゾーンに分けやすくしてもよい。別個の受入ゾーン253, 254, 255を検出物品250の全体にわたって別個にし、別々の対応する検出ゾーンに流入するようにしてもよい（具体的には図示していない）。あるいは、別個の受入ゾーン253, 254, 255を収束させて共通の検出ゾーン（図示せず）に流入するようにしてもよいし、一旦収束させた後に再度異なる検出ゾーン256, 257（後述）に分けてもよい。

【0063】

溝204は、受入ゾーン210から検出ゾーン220を介して連続しているため、検出物品200を全体で連続した試料の流れが得られる。図示の実施形態には平行な溝を含む状態で示されているが、本発明の検出物品は、受入ゾーンと検出ゾーンとの間に途切れることのない流体流を維持できる限りにおいて、収束形、拡散形および／または交差形の溝を含むがこれに限定されるものではない、他の溝構成を含み得ることは理解できよう。好ましい実施形態では、液体試料が各々別個の溝に入り、特定の溝内の試料が受入ゾーン210から検出ゾーン220を通り抜けるまでその溝にとどまるという点で、溝204内の試料の流れも独立している。すなわち、通常は溝をまたがっての試料の搬送が起こることはない。流体制御層202に封止されたキャップ層235などのキャップ層を用いることで、各溝を囲み、各溝を隣接する溝204から封止することで、溝204の独立性を容易に達成することができる。しかしながら、溝204内の液体の表面張力がゆえに、開放溝204であっても実質的に独立した状態に維持される。また、図2a乃至図2fに示すものなどの複数の層から形成される検出物品（詳細については後述）の場合、あるいは、図1i乃至図1jに示すものなどの複数のマイクロ構造化表面を有する層の場合、層間または層の表面間での流体の連通を可能にする開口を設けておいてもよい。

【0064】

本発明の検出物品の連続流動機能は、液体試料が導入または提供されるインレ

ットポート（試料はここから物品の他のエリアに流出する）を含む他の従来寄りの検出物品の場合とは異なっている。従来寄りの物品では、シリンジなどの試料ハンドリング・入力メカニズムを用いて、空隙または格納エリア（液体試料はここから物品の残りの部分へと流出する）への開口孔であることが多い入力ポートを介して液体を物品に送り込む。あるいは、試料ハンドリング・入力メカニズムが、個々の溝に直接試料を送り込むまたは送達するものであってもよい。しかしながら、本発明では、このような試料ハンドリングまたは入力メカニズムは全く必要なく、受入ゾーン 210 と液体試料との間の流体接触のみが必要である。したがって、本発明は、検出プロセスを単純化するものであると同時に、労力、時間、材料、よってコストを削減するものである。

【0065】

いくつかの実施形態では、検出ゾーン 220 は受入ゾーン 210 のすぐ横に隣接しているが、検出ゾーン 220 と受入ゾーン 210 との間に重複する部分があってもよい。他の実施形態では、溝 204 の移行ゾーンすなわち中間ゾーン 215 を設けることができるように、受入ゾーン 210 と検出ゾーン 220 とを分離すると望ましい場合がある。中間ゾーン 215 は、時間を遅らすなどの機能的な目的で提供することができるものである。ここでは、検出対象となる試料解析に時間がかかり、この間に反応または他のプロセスが起こるため、溝に追加した長さ分に沿った流れが検出ゾーン 220 に達成する前に所望の時間分だけ遅らせることができる。また、中間ゾーン 215 によって、試料に必要な化合物を導入する、濾過または他の目的で 1 つまたはそれ以上の組成物に試料を暴露する、および／または溝内に配置された構造の周囲または構造を貫通して試料を流動させ、乱流または他の試料混合を引き起こすことをはじめとして、検出前に試料を調製するためのエリアを提供してもよい。場合により、検出ゾーン 220 の一部を、検出前に試料の調製にも使用する、あるいはその代わりに使用してもよい。あるいは、物品 200 を増強する、取扱がしやすいように物品 200 のサイズを増すなど構造的な目的あるいは他の適当な理由で、中間ゾーン 215 を提供してもよい。しかしながら、中間ゾーン 215 を設ける場合には、この中間ゾーンが機能的な目的と構造的な目的の両方を果たし得ることは理解できよう。

【0066】

再度図4を参照すると、検出ゾーン220は、受入ゾーン210において検出物品200に受入れられる液体試料の連続した途切れることのない流体流を提供する、1本またはそれ以上の溝204を含むものであると好ましい。図7に示して上述した複数の受入ゾーン253、254、255と同様に、検出物品250は、1種またはそれ以上の被検試料を別個に解析および検出できるようにする、256および257などの複数の検出ゾーンを含むものであってもよい。任意に、検出物品250は、複数の検出ゾーン256、257を含み、受入ゾーン（図4に示すゾーン210と類似）の方は1つしか含まないものであってもよい。また、必要があれば、試験の時点でユーザーが単一の検出ゾーンを分け、複数の検出ゾーンを提供するようにすることも可能である。

【0067】

検出ゾーン220は、1本またはそれ以上の溝204内での化学反応または生物学的反応などのイベントの結果、あるいは、温度、pHまたは導電率などの条件を含むがこれに限定されるものではない、検出ゾーン220内での流体試料の特徴を検出するためのものである。検出ゾーン220は、少なくとも1つの検出要素（図示せず）を含むが、この検出要素は、特徴の検出を容易にするものであればどのような組成または構造部材のものであってもよい。検出の容易化は、検出を可能にする目的での検出プロセスに対する関与および／または流体試料の改質を包含することを意図したものである。検出要素は、マイクロオプティカルデバイス、マイクロエレクトロニックデバイスまたはマイクロメカニカルデバイスなどのハードウェア装置、アッセイ試薬および／または試料精製材料を含むものであってもよいが、これらに限定されるものではない。検出要素は、提供する検出要素のタイプと整合性がとれる方法で、溝204の中など検出ゾーン220に搬送される液体試料と流体接触状態で配置されていると好ましい。しかしながら、上記のようにする代わりに、流体試料と流体接触状態または非流体接触状態で、図5に示すキャップ層235あるいは別の好適な位置で、検出要素を溝204に隣接させて配置してもよい。任意に、1つまたはそれ以上の他の検出要素がキャップ層235あるいは必要に応じて他の位置にある状態で、溝204内に1つ

またはそれ以上の検出要素を配置してもよい。あるいは、1つまたはそれ以上の他の検出要素を検出物品 200 の外に配置した状態で、1つまたはそれ以上の検出要素を溝 204 内および／またはキャップ層 235 に配置してもよい。必要があれば、たとえばアッセイ試薬を含む検出ゾーン 220 よりも前で提供される試料精製材料などの試料調製物を検出しやすくするために、検出ゾーンの外にある溝 204 の中に別の検出要素を設けてもよい。

【0068】

単一の検出要素を用いて、1本またはそれ以上の溝 204 での流体試料からの特徴の検出を容易にしてもよい。あるいは、複数の要素を用いて、1本またはそれ以上の溝 204 での流体試料からの特徴の検出を容易にしてもよい。複数の検出要素がいずれもひとつのタイプであってもよいし、提供する1種またはそれ以上の液体試料から異なる特徴を検出しやすくすることができる、異なるタイプのものであってもよい。一実施形態では、物品 200 の検出ゾーン 220 内の個別の溝 204 各々に異なる検出要素を配置し、各溝 204 内での異なる特徴の検出をしやすくすることができる。あるいは、同一タイプではあるが、濃度または量が異なる検出要素を別個の溝 204 各々の中に配置し、各溝 204 の中でさまざまなレベルの特徴を検出しやすくしてもよい。このような異なる検出要素は、隣接する溝 204 内での検出の容易さを増すために、検出ゾーン 220 内で溝ごとにずれていてもよい。図 7 の 256 および 257 などの複数の検出ゾーンのある実施形態では、各ゾーン 256, 257 内で、同一、異なるまたは可変のレベルで特徴を検出しやすくするために、1つまたはそれ以上の検出要素を各ゾーン 256, 257 に設けてもよい。

【0069】

上述したように、検出要素は、1つまたはそれ以上のマイクロエレクトロニクスデバイス、マイクロオプティカルデバイスおよび／またはマイクロメカニカルデバイスなどであるがこれに限定されるものではない、ハードウェア装置を含むものであってもよい。マイクロエレクトロニクス要素の例としては、導電性のプリントパターン、電極、電極パッド、マイクロヒーティング要素、静電的に駆動されるポンプおよびバルブ、マイクロエレクトロメカニカルシステム (MEMS

）などがあげられる。また、マイクロエレクトリック要素が、電気化学的または導電性に基づく検出を支持するあるいは外部電源が必要な光学素子を支持するために、可撓性マイクロ相互接続回路などを含むものであってもよい。マイクロオプティカル要素の一例としては、光導波路、導波路検出器、反射要素（プリズムなど）、ビームスプリッター、レンズ要素、固体状態光源および検出器などがあげられる。また、マイクロオプティカル要素は、たとえば、マイクロレンズ、波長選択格子および透過度増大化マイクロ構造などのマイクロ複製光学要素を含むものであってもよい。マイクロメカニカル要素の一例として、フィルタ、バルブ、ポンプ、空気経路および油圧経路などがあげられる。これらのハードウェア装置は、カバー層、流体制御フィルムのいずれかの表面、流体制御フィルムに接着された別のポリマー基材またはこれらの組み合わせに組み込まれたものであってもよい。

【0070】

ハードウェア装置はさまざまな機能を果たす。たとえば、検出ゾーン内の特定の箇所では流体試料と接触されるマイクロエレクトロニックデバイスを、試料中に存在する分析物の量に応答して、導電性の変化または電気化学的作用物質の濃度の変化を測定するように設計することが可能である。流体と接触するマイクロエレクトロニックデバイスを、生物学的分析物のみの変化または他のアッセイ試薬との組み合わせでの変化に基づく自由野（free field）電気泳動によって、検出ゾーンの一部において試料を濃縮するように設計することもできる。

【0071】

また、流体と接触しないハードウェア装置を設計することが可能である。たとえば、溝内の流体試料を加熱または冷却する、あるいは、検出物品内を異なる温度にするのに使用できるように、検出物品の溝に極めて近接して配置されるようにマイクロエレクトロニックデバイスを設計することができる。たとえば、温度を上昇させて、興味の対象であるDNAフラグメントの増幅速度を高めたり、興味の対象である増殖微生物コロニーの増殖速度を高めたりすることができる。また、検出ゾーンの溝に極めて近接して配置されるマイクロエレクトロニックデバイスを、マイクロ流体分離システムにおいて分析物を検出するのに有用なACイ

ンピーダンスの変化を検出するためのアンテナを形成するように設計してもよい。

【0072】

マイクロエレクトロニックデバイス、マイクロオプティカルデバイスおよび／またはマイクロメカニカルデバイスを本発明の流体制御フィルム層または検出物品に取り入れるには、いくつかの異なる方法がある。たとえば、上述したように、かつ、本願と同一所有者による係属中の出願である出願番号第09/099,562号に詳細に記載されているように、これらの装置をカバーフィルム層に取り入れてもよい。ハードウェア装置を物品に取り入れるためのもう1つの方法としては、一連の導電性プリントパターン（たとえば、ニッケル、金、プラチナ、パラジウム、銅、導電性銀系インキまたは導電性カーボン系インキなどで作られたプリントパターン）を有する可撓性ポリマー基材を提供し、続いてこの基板の表面にマイクロ構造化表面を形成することがあげられる。好適な基材の例としては、Klun et al. の米国特許第5,227,008号およびGerber et al. の米国特許第5,601,678号に記載されているものなどがあげられる。続いてこの基材が流体制御フィルム層になる。

【0073】

マイクロエレクトロニックデバイスを含むマイクロ構造化表面については、いくつかの方法で形成することができる。たとえば、基材の導電性プリントパターンのある表面を、マイクロ構造化流体制御パターンの模様が作られた成形面を有する成型型と接触させることができる。接触に続いて、基材にエンボス加工を施して、導電性プリントパターンと同一の表面にマイクロ構造化表面を形成する。プリントパターンの模様および成形面は、導電性プリントパターンが流体制御パターンの適切な特徴と合うように設計されている。

【0074】

また、これと同じ成型型を使って、導電性プリントパターンがある表面とは反対側の基材表面にマイクロ構造化表面をエンボス加工することも可能である。この場合、プリントパターンのない側の表面に、エンボス加工の前に一連の導電性ビアホールまたはスルーホールを設け、導電性プリントパターンとマイクロ構造

化表面の適当な構造とを連結しておく。

【0075】

あるいは、導電性プリントパターンがマイクロ構造化表面の適切な特徴と合うように、パターン化した接着剤などを用いて、マイクロエレクトロニックデバイス、マイクロオプティカルデバイスおよび／またはマイクロメカニカルデバイスの設けられた別のポリマー基材をポリマー基材のマイクロ構造化表面に接着することが可能である。

【0076】

さらに、流体制御フィルム層に接着される別のポリマー基材に、マイクロエレクトロニックデバイス、マイクロオプティカルデバイスおよび／またはマイクロメカニカルデバイスを取り入れることが可能である。この目的を達成するために、一方の主面に一連の導電性ビアとバンプとを有する可撓性基材を基材として利用し、ビアとバンプのある基材表面に上述したようにしてマイクロ構造化表面を成形する。

【0077】

さらに、成形後に流体制御フィルム層に積層される別のポリマー基材に、マイクロエレクトロニックデバイス、マイクロオプティカルデバイスおよび／またはマイクロメカニカルデバイスを取り入れることが可能である。マイクロエレクトロニックデバイス、マイクロオプティカルデバイスおよび／またはマイクロメカニカルデバイスを物品に持たせるためのさらにもう1つの方法では、一方の表面にマイクロ構造化表面のあるポリマー基材を採用し、従来の金属蒸着およびフォトリソグラフィの技法を用いて、この表面に導電性金属プリントパターンの模様を直接蒸着する。

【0078】

上述したように、検出要素には、アッセイ試薬および試料精製材料を含むことができる。アッセイ試薬としては、たとえば、蛍光発生性または発色性の指示薬、電気化学的試薬、凝集試薬、分析物特異結合因子、酵素および触媒などの増幅因子、フォトクロミック剤、誘電組成物、酵素結合抗体プローブ、DNAプローブ、RNAプローブなどの分析物特異レポーター、蛍光またはリン光ビーズなど

があげられる。試料精製材料としては、たとえば、濾過要素、クロマトグラフィ要素または電気泳動要素、分析物特異結合因子（抗体、抗体フラグメント、DNAプローブなど）およびそのための固相支持体があげられる。本発明の検出物品のさまざまな用途および実施例について説明するにあたって、以下において多数の考え得るアッセイ試薬および精製材料をあげておく。アッセイ試薬、生物学的プローブ、生体適合性コーティング、精製ゲルなどを、流体制御フィルムのさまざまな部分に選択的に蒸着することが可能である。あるいは、流体制御フィルムと接触するように設計されたキャップ層の表面に、これらの材料をあらかじめ定められたパターンで蒸着してもよい。

【0079】

上述した検出要素を用いることで、従来技術において周知のさまざまな方法で検出を行うことができる。これらの方法としては、色の変化、蛍光、ルミネッセンス、濁り、導電率または電圧の変化、光の吸収性、光の透過性、pH、物理的な相の変化などがあげられる。これらの方法による特徴の検出は、目視観察や適当なプローブへの接続など手作業による方法で行ってもよいし、たとえば、ルミネッセンス放出検出用のマイクロプレートリーダーをはじめとする1種またはそれ以上の検出メカニズムを用いて自動的に行ってもよいものである。本発明の検出物品のさまざまな用途および実施例について説明する際に他の検出方法についても説明する。

【0080】

図2a乃至図2fに示して上述したスタック状の流体制御フィルム層を、スタックアレイの個々の溝が独特な検出要素を含み得るマルチパラメータ検出物品として利用してもよい。このように、単層内と層ごとのいずれにおいても、個々の溝でポジティブな応答（たとえば色の変化など）を提供する一方で他の溝ではそうでないようにすることができる。単層物品の場合、かかる検出要素および／またはアッセイ試薬を溝ごとおよび／または層ごとにずらし、隣接する溝および層の間での検出のしやすさを増してもよい。この設計によって、一方の層にある溝を介して試料が流動し、任意に、検出物品を通る流れの経路の途中で層間を流動できる（上述したように層内に設けられる開口などによって）ように、流体流路

を設計する（三次元的）ための手段が得られる。

【0081】

上述したように、図4に示す物品200などの検出物品を開放溝204と共に作製してもよいし、図5に示す物品230などの検出物品に、閉塞溝232を形成する場合により存在するカバーフィルムまたはキャップ層235を含んでもよい。接着、溶接または機械的な固定を含むがこれに限定されるものではない、従来技術において周知の方法によって、キャップ層235を他の層231に固定してもよい。個々の溝232の頂部233にキャップ層235を封止してもよいし、物品230の周長に沿ってしか封止できないこともある。キャップ層235は、図示のように、平坦で比較的水平的なフィルム、シート、または他の好適な層で形成可能なものである。

【0082】

図8を参照すると、流体制御フィルム層261の溝262と同様に形成された複数の溝266がキャップ層265に含まれるように、検出物品260のキャップ層265が場合によりマイクロ構造化流体制御フィルムであってもよい。場合により、キャップ層265も液体を外力によらずして均一に搬送できるように、上述したような特性を有する親水性流体制御フィルムとしてマイクロ構造化キャップ層265を形成してもよい。溝266は、溝262と同一のタイプまたは構造のものであってもよいし、図示のように異なる構造を有するものであってもよい。

【0083】

図5および図8の両方を参照すると、キャップ層235、265は、溝232、262全体またはその一部のみを被覆するものであってもよい。溝232、262をすべて部分的に被覆する、溝232、262のうちのいくつかだけを完全に被覆する、あるいは、溝232、262のうちのいくつかを部分的に被覆することによって、部分的な被覆を行うことができる。完全であるか部分的であるかを問わず、さまざまな理由で溝を被覆する方が望ましい場合がある。いくつかの実施形態では、キャップ層235、265は主に、溝232、262上の保護層として機能したり、溝を囲んで独立した流れを提供するか、受入ゾーンでの毛管

流動作用を強めるように機能し得る。あるいは、キャップ層 265 は、キャップ層 265 それ自体が検出物品となり得るように流体を流す機能を果たす流体制御フィルムであってもよいし、あるいは、キャップ層 265 が受入ゾーンでの毛管流動作用を強めるべく機能する。さらに他の実施形態では、上述したように溝 232, 262 において試料と流体接触状態にある 1 つまたはそれ以上の検出要素を含むなどの方法で、キャップ層 235、265 が検出ゾーンの一部として機能し得る。

【0084】

また、キャップ層 235, 265 によって検出ゾーン内に観察領域を得て、この領域から試験の特徴を観察および／または検出することができる。この観察領域は、溝 232, 262 を部分的に被覆した場合は何にも覆われていない領域であってもよいし、所望の位置に設けた窓であってもよい。溝 232, 262 を露出している開口がキャップ層 235, 265 に含まれるように窓が開放されていてもよい。あるいは、キャップ層 235, 265 が溝 232, 262 を覆うように窓を閉じていてもよいが、必要であれば検出ゾーンに透明領域を配置してもよい。透明領域については、所望の位置においてキャップ層 235, 265 に透明フィルム挿入物の一部を含ませることで提供してもよいし、あるいは、透明なキャップ層 235, 265 を用いて透明領域を提供してもよい。

【0085】

マイクロ構造化キャップ層 265 のある実施形態では、流体制御フィルムのマイクロ構造化表面によってキャップ層 265 の透明度が低くなったり、これに影響されることがある。このように透明度が下がるのは、フィルムの逆反射に影響して光学的透過度の喪失を引き起こす溝の角度がゆえの場合がある。ここで図 9 を参照すると、角中心 306 がフィルム層の主面 304 に対して垂直（すなわち 90° ）である内抱角 $\alpha 90^\circ$ で V 溝 302 を設けた流体制御フィルム層 300 では、入射光の角度がフィルム層の透明度を決める重要な要因になる。特定の入射角では、全反射（または TIR）として知られる現象が起こり、フィルム層を介しての光学的透過性が損なわれる。TIR は通常、フィルム層などの密度の高い媒質と空気などの密度が低めの媒質との間の界面で、2 つの媒質の屈折率と入

射角との関係に応じて発生する。T I Rが起こる最小入射角が臨界角として知られている。層 300 などのマイクロ構造化表面のあるフィルム層では、T I Rによって、溝 302 の最初の面すなわち側壁 307 に衝突した入射光（点線矢印 309 で示す）がT I Rになり、溝 302 の他の側壁 308 に向かって送られ、再度T I Rが生じて光が側壁 308 を出て入射方向に戻る状況が生じる。結果として、反対側の表面 305 を介してフィルム層 300 から出る光は全くないため、フィルム層 300 を透過する観察可能な光もない。

【0086】

このような光学的な問題を回避するにはいくつかの方法がある。第1の方法は、T I Rが溝のどちらの側壁でも起こらないように溝の内抱角を平らに近づける（すなわち 90° より大きくする）ことである。しかしながら、溝の角度をどの程度平らにしたら溝の毛管流動機能に影響がおよばずにすむのかという点で制限がある。流体制御フィルム層の毛管流動を最適化するために、溝の内抱角は 90° 未満であると好ましいことが見出された。毛管流動と光線透過の両方を可能にするための折衷案としての角度である約 100° が見出されたが、この角度ではどちらの機能も最適にはならない。

【0087】

第2の方法は、溝の内抱角を法線から離れる方向に傾けることである。すなわち、内抱角の中心線がフィルム層のマイクロ構造化表面の法線から離れるように角度をなす。ここで図 10 a を参照すると、各々の内抱角が α である複数の V 溝 312 が設けられた流体制御フィルム層 310 が示されている。この実施形態では、内抱角 314 の中心線がマイクロ構造化表面 311 に対する法線 313 からカント角 π をなして構成されている。溝の角度をこのように傾けることで、溝 312 の第1の側壁でT I Rになる入射角の範囲が大きくなるが、溝 312 の他の側壁でT I Rになる角度の範囲が小さくなるため、フィルム層 310 の光の透過性は増す。図 10 b に示されるように、溝 322 の側壁 324 のうちの1つがフィルム層 320 のマイクロ構造化表面の法線 323 と平行であり、他の側壁 325 がT I R角度未満（すなわち臨界角未満）である場合は、フィルムは完全に透過性であり、屈折によるターニングフィルムとしてのみ機能する。すなわち、フ

フィルム 320 を通り抜けるときにフィルム 320 によって光が屈曲される。しかしながら、その光学的透過性は通常は観察者の視点に左右され、溝の角度を傾けることで一方の方向には透明度を改善できても他方の方向では透明度が低くなることは理解できよう。

【0088】

問題を回避するための第3の方法は、平らな側壁を持たない溝を使うことである。図 10c を参照すると、ピラミッドを逆さまにしたというよりエッフェル塔を逆さまにしたものに近い形の溝 332 を流体制御フィルム 330 に設けると、側壁 334 の表面よりも多く衝突する光が透過される。表面は円柱レンズのように作用することが多い。各溝 332 の内抱角 α が可変であり、溝 332 の一部では内抱角が α_2 と大きくなるが、溝 332 の少なくとも一部では内抱角が α_1 など小さくなるため、フィルム層 330 の良好な毛管流動特性が維持される。また、溝 332 が表面 331 で大きくなるため良好な容積容量が維持される。

【0089】

再度図 8 を参照すると、観察領域で、あるいは窓として、検出ゾーンにおいてのみキャップ層 265 を光学的に向上することができる。場合により、キャップ層 265 全体を光学的に向上し、検出物品 260 の全体をとおして流体の流れを観察しやすくしてもよい。あるいは、261 などの流体制御フィルム層を、さまざまな理由から光学的に向上し、キャップ層 265 と併用したりキャップ層 265 なしで使用したりすることができる。流体制御フィルム層 261 を光学的に向上する理由としては、ユーザーと実施しようとしている試験とにとって重要であり得る、特定可能なグラフィック、色の他、ブランドイメージや名前、型番、適用可能な範囲のデータなどの文字項目、あるいはこうした他の情報を、フィルム層 261 を通して見たいという要望がある点があげられる。もう 1 つの理由として、検出物品 260 内の流体の流れを観察し、解析対象となる試験の前に物品 260 が十分に充填されていることを確認して、正しい結果を得られるようにすることがあげられる。もう 1 つの理由として、検出を助けるために染料または着色料をフィルム層 261 に含ませることができるが、これによって残念なことにフィルム層 261 での光の透過性に悪影響が及ぶことが多い点があげられる。さら

にもう 1 つの理由として、多層スタック状の検出物品（図示せず）のさまざまな層において検出可能な特徴を見るためということがあげられる。光学的に向上する他の理由は当業者間で周知であろう。

【0090】

同様に、本願明細書で説明する検出物品以外のマイクロ流体処理方法および／または装置に光学的に向上されたマイクロ構造化流体制御フィルムを提供すると利点が得られることがある。これらの処理方法および／または装置は、受動的または能動的な流体搬送または流体制御を含むことができるものである。用途としては、流体試料の試験および／またはハンドリング用に、たとえば、おむつ、パッド、吸収マット、包帯、創傷管理装置、ドレイン、ドレープ、真空装置、フィルタ、分離媒質、熱交換機、液体分注装置および他のマイクロ流体装置があげられる。このような用途は、上述したような生理流体および／または油圧流体、潤滑用流体、天然および／または合成の流体などの他の流体を用いて利用可能であったり、マイクロ流体装置において、装置を光学的に強化すると利点が得られる流体を用いて利用可能である。

【0091】

次に図 11 を参照すると、受入ゾーン 410 から検出ゾーン 420 への流体の搬送を可能にする隣接した同延の溝 404 が設けられた流体制御フィルム層 402 を含む本発明の検出物品 400 が示されている。また、フィルム層 402 の溝 404 を実質的に完全に覆うキャップ層 408 が設けられている。検出物品 400 は、「ディップスティック」タイプの物品の形であってもよく、場合により、流体試料中への受入ゾーン 410 の位置決めまたは浸漬などが容易になるようにするハンドル部分 405 を含む。この実施形態では、検出ゾーン 420 は、キャップ層 408 に直線の開口として形成された「開放」窓 421 を含む。窓 421 によって、検出ゾーン 420 の溝 404 にアクセスできるだけでなく、検出物品 400 内にて実施される 1 つまたは複数の試験の特徴を、妨害されることなく観察することができる。この物品 400 については、化学的な試験または生化学的な試験などの複数の試験を同時に実施するように構成することが可能である。この場合、各溝 404 が独特のアッセイ試薬を含む。各溝 404 で提供されるアッ

セイ試薬は、異なる試験試薬であってもよいし、同一の試薬で濃縮レベルが異なるものであってもよい。アッセイ試薬を乾燥させ、溝 404 まで毛管流動されて乾燥された固体と流体接触する試験溶液を、受入ゾーン 410 と接触させる際に再度水和される固体にしてもよい。あるいは、溝 404 の長さ方向の少なくとも一部の容積全体、あるいは、1 本またはそれ以上の溝 404 の容積の一部のみを占めるハイドロゲルにアッセイ試薬を含ませることもできる。さらに、アッセイ試薬を 1 本またはそれ以上の溝 404 の表面に共有結合させることができ、あるいは、1 本またはそれ以上の溝 404（詳細については後述）内に設けられた物理的な支持体構造の表面に固定するまたはコーティングしてもよい。

【0092】

ここで図 14 を参照すると、上述した検出物品 400 の製造方法が、連続したプロセス 600 として示されている。巻出し 610 によって、所望の断面構成を有する複数の独立したマイクロ構造化溝 626 を含むマイクロ構造化流体制御フィルム 625 の連続ロール 620 が得られる。ポンプシステム 630 には、独特な試薬 635 または他の所望の材料を流体制御フィルム 625 の平行溝 626 まで送達するよう機能する複数のニードル 632 を有するニードルマニフォールド 631 が含まれている。提供される試薬 635 は、溝ごとに異なってもよいし、交互の溝ごとに違っていてもよければ必要に応じて特に溝が同一であってもよい。乾燥システム 640 は、溝 626 の中にあった材料を必要に応じて乾燥させるために設けられており、続いて必要があれば開放溝表面の上に任意のキャップ層 650 を積層することができる。次に、仕上がりの検出物品ウェブ 655 を細長い帯条片に切断して小型透析装置を得るなど、後で変換できるように巻取ステーション 660 で巻き取る。

【0093】

図 12 を参照すると、本発明による検出物品 450 のもう 1 つの実施形態が、受入ゾーン 460 から検出ゾーン 470 への流体の搬送を容易にする同延のチャネル 454 が設けられた流体制御フィルム層 452 を含む状態で示されている。また、検出物品 450 は、閉じてはいるが透明な窓 472 が検出ゾーン 470 内に位置しているキャップ層 456 を含んでもよい。この実施形態では、溝 454

は、検出ゾーン 470 内で誘電検出を容易にすべく図面では溝 454 の長さ方向に沿って全体に設けられた導電性材料 458 を含む。完全に透明なキャップ層 456 を設け、物品 450 の長さ方向全体で試験の特徴を観察できるようにすると、検出ゾーン 470 は、検出物品 450 の長さ方向に沿って延在している受入ゾーン 460 と重なると言われている。

【0094】

さて、図 13 a および図 13 b を参照すると、本発明のさらにもう 1 つの実施形態において、両面検出物品 500 がハンドル 501 のあるディップスティックとして示されている。検出物品 500 は、図 1 i に示す層 112 i と同様に溝 506, 508 が層 505 の両側にある状態で構成された流体制御フィルム層 505 を含む。また、物品 500 は、それぞれ溝 506, 508 を囲むべく設けられた 2 つのキャップ層 507, 509 を含む。フィルム層 505 の各側用の検出ゾーン 510, 512 に、キャップ層 507 について示されている 511 などの観察領域が設けられている。上述した他のキャップ層の場合と同様に、観察領域 510 は、開放された窓、閉じているが透明な窓、透明なキャップ層として構成することのできるものであり、または他の好適な構成であってもよい。検出ゾーン 510, 512 は、両方のゾーン 510, 512 について同一である 1 タイプの検出要素を含むものであってもよいし、両方のゾーン 510, 512 について異なる 1 タイプの検出要素を含むものであってもよい。あるいは、両方のゾーン 510, 512 について同一であっても異なってもよい複数の検出要素を含むものであってもよい。上記に加え、あるいは上記に代えて、検出物品 500 は、フィルム 505 の両方の側について同一である検出ゾーン 510, 512 の内側または外側に位置する 1 タイプのアッセイ試薬を含むものであってもよいし、フィルム 505 の両側について異なる検出ゾーン 510, 512 の内側または外側に位置する 1 タイプのアッセイ試薬を含むものであってもよい。あるいは、フィルム 505 の両側について同一であるか異なっている複数のアッセイ試薬を含ませてもよい。両面検出物品 500 を用いることで、ひとつの試料について複数の試験を同時に行った上で試料液体を単一の受入で検出し、これによって試料試験の可用性を高めると同時に速度を増すことができる。

【0095】

さらに別の実施形態では、物理的な支持体を用いて標的材料の検出を容易にすることが可能である。本発明の物品で有用な物理的な支持体としては、糸、ビーズ、多孔性媒体またはゲルがあげられるが、これに限定されるものではない。これらの支持体を検出物品の1本またはそれ以上の溝内に配置し、標的材料に対する捕捉部位として機能させることができる。これらの支持体が物品の検出ゾーン内に位置していると好ましいが、必要であれば、検出ゾーンの外に配置し、後に検出ゾーン内で行う検出用の試料の調製をしやすくしてもよい。1種またはそれ以上のアッセイ試薬を、提供した物理的な支持体に共有結合的に固定してもよいし、支持体に固定化（すなわち、吸着によって直接であるか、結合基を介して）し、物品の検出ゾーン内に検知用複合構造を形成してもよい。ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリスルホン、セルロース、機能化セルロースおよびナイロンをはじめとするさまざまなポリマーおよびシリカキセロゲルまたは多孔性ガラスなどのシリカから、フリースタンディング膜を形成することができる。有用な基材は、好ましくはイオンおよび興味の対象である生物学的分子に対して透過性である。実施される支持体の一例として、綿のリント紙の形をした α セルロースがあげられる。支持体の第2の例が、国際特許出願公開第WO 92/07899号（その内容全体を本願明細書に援用する）に記載されているような、PVCをコーティングした親水性多孔性ポリプロピレンである。第3の例は、米国特許第5,958,782号（その内容全体を本願明細書に援用する）に記載されているような、ヘキサンジアミン-機能化セルロースである。第4の例がジメチルアズラクトン機能化ポリマーである。

【0096】

再度図11を参照すると、図15に示す物品400の断面と同様に、検出物品400は、1本またはそれ以上の溝404のグループと共に配置された糸430の小片を含むものであってもよい。糸430によって、標的捕捉用のプローブとなる支持体を得られる。糸430によって引き起こされる流れの破壊と利用可能な表面積によって、信号対雑音比の高い迅速な検出を行うための改善された手段

が得られる。糸430は、物品の長さ全体にわたって延在していてもよいし、所望の標的捕捉を得るのに十分であると判断された短い距離で検出ゾーン420内に延在していてもよい。場合により、必要に応じて溝と合うマイクロ構造化キャップ層（図示せず）などのもう1つのマイクロ構造化表面によって、溝内に物理的な支持体を設けてもよい。このようにすることで、以後の保管または処理用に支持層を除去することで支持体を物理的に分離しやすくなる。

【0097】

ここで図16を参照すると、さらに別の実施形態において、生物学的プローブ結合ゾーンの三次元アレイとして形成された物品550が得られる。各々が複数の溝552を含むマイクロ構造化層551のスタックが、各溝552にハイドロゲルなどの結合ゾーン555が含まれた状態で示されている。結合ゾーン555が囲まれた溝552（図示）の容積分を完全に満たしてもよいし、結合ゾーン555が囲まれた溝552の1つまたはそれ以上の側（側壁556または溝の底557など）に部分的に形成されていてもよい。結合ゾーン555は、オリゴヌクレオチド、酵素または抗体などの生体分子を含むものであってもよく、あるいは、蛍光発生性酵素基質または発色性酵素基質などのレポーター分子を含むものであってもよい。結合ゾーン555は、正しい位置に保持され、隣接層551またはキャップ層553の側壁556、溝の底557および下面558をはじめとする物理的な障壁によって、隣接した結合ゾーン555からは分離されている。各結合ゾーンが前面559および後面560などの両端で開放され、結合ゾーン555を介しての溶液の効率的な通路をなすと好ましい。

【0098】

好ましい実施形態では、本発明のこのタイプの三次元アレイ物品550が、従来技術のアレイの速度と感受性面での制約を克服する。物品550が、マイクロ構造化溝552によって形成される物理的な障壁によって互いに分離された独立の三次元ゲルゾーン555を提供することによって、これを達成すると好ましい。溝552は可溶性レポーター分子に対する拡散障壁となるため、酵素結合検出を利用することができる。これによって、蛍光的に標識した標的だけを用いる検出よりも感度が高くなる。ゲルゾーン555は、溶液が毛管作用によってゾーン

555を移動できるように両端559, 560で開放されていると好ましい。あるいは、正圧または負圧を用いてゲルゾーン555に流体を通してよい。電気泳動を利用して、ゲルゾーン555への生体分子の迅速な拡散を容易にしてもよい。これらの方法を利用すれば、ハイブリダイゼーションおよび洗浄のステップが標的溶液のゲル555への拡散速度に限定されなくなる。このため、検出感度を増すのに経路中の長いゲルゾーン555を利用することができる。

【0099】

本発明の検出物品には多数の用途が考えられる。考え得る用途の中には、後述するように、アッセイ試薬および／または試料精製材料用で可能なさまざまな組成物ならびに可能な検出方法およびメカニズムを示す上での助けになるものがある。本発明の物品の特に関連のある用途が、細菌の検出と弁別である。増殖しているマイクロコロニーは細胞外酵素を分泌することが多い。一実施形態では、物品の検出ゾーンに配した蛍光発生性酵素基質指示薬または発色性酵素基質指示薬を用いて、これらの酵素を検出することが可能である。かかる指示薬は、酵素が認識できる生物学的分子と共有結合している蛍光染料または比色染料を有する。酵素が共有結合を切断する場合、染料が放出され、染料の蛍光または比色特性を可視的に検出または分光光度的に測定することが可能になる。酵素は、酵素1分子あたり数百万の蛍光インジケータ分子を上方に変換（convert）することができる。蛍光検出方法は極めて感受性が高いため、これによって、短時間で検出できるように増殖中のマイクロコロニーからシグナルを増幅するための方法が得られる。

【0100】

かかる物品が有用な場合の一例が、食品試料におけるE. coliおよび腸内細菌の検出である。E. coliは環境および食品試料が糞便で汚染されていることを示す重要なインジケータであり、一方、腸内細菌の数は細菌汚染を示す重要なインジケータである。水および食品の品質管理において、腸内細菌数とE. coliの両方を検査することは極めて重要である。本発明の物品を使用すれば、 β -D-ガラクトシダーゼ（ β -Gal）活性の検出に特異的な4メチルアンペリフェロン（4-MU）誘導体を使って第1の検出ゾーンで腸内細菌を試

験することができる。この基質は4-メチルアンベリフェリルーβ-D-ガラクトシド (MUG a l) であり、これがβ-G a lによって加水分解されて青色蛍光4-MUを放出する。第2の検出ゾーンでは、β-D-グルクロニダーゼ (β-G u d) 活性の検出に特異的な4-MU誘導体を使って、E. c o l iを試験することができる。この基質は4-メチルアンベリフェリルーβ-D-グルクロニド (MUG u d) であり、これがβ-G u dによって加水分解され、ここでも4-MUが放出される。一次単離培地でE. c o l iの選択的な検出を行うには、まずはグラム陽性菌株の成長を阻害する選択的増殖培地にて好氣的なインキュベーションを実施することができる。このようにして、E. c o l i以外の菌株からのβ-G u d活性を抑制する。さらに、44℃でのインキュベーションを実施し、気体が生成されたことを検出すると、E. c o l iを排他的に検出しやすくなる。

【0101】

各検出ゾーンに局在する異なる蛍光性酵素基質のパネルを含む、本発明の検出物品を利用して、未知の微生物をその酵素活性プロファイルの判定結果に基づいて検出または同定する場合に利益をもたらすことができる。特定の細菌群に対して特異的な多くの酵素が同定されており、このような特異性を示す他の酵素が将来的に同定される可能性が高い（概略については、B e r g e y' s M a n u a l o f S y s t e m a t i c B a c t e r i o l o g y、1989、W i l l i a m sおよびW i l k i n s、U. S. A. を参照のこと）。たとえば、ほとんどのグラム陰性菌はL-アラニンアミノペプチダーゼ活性を呈する。C o l o f o r m菌（一種のグラム陰性菌群）はさらに、ガラクトシダーゼ活性を示す。E. c o l i菌（腸内細菌群の一種）はさらに、β-グルクロニダーゼ活性を示す。E n t e r o c o c c u s群の細菌では酵素β-グルコシダーゼが見出されている。C a n d i d a a l b i c a n s酵母病原菌はN-アセチルβ-グルコサミニダーゼ活性を呈する。

【0102】

本発明の物品を用いることで、臨床試料、食品試料、化粧品、飲料試料、水および土壌試料から単離した微生物または酵素を迅速に同定することができる。臨

床試料としては、尿、糞便、創傷試料、咽喉試料、生殖試料または血液または髄液などの普通に滅菌された生体流体があげられる。微生物は通常、同定前に標本から単離される。抗体感受性および最小発育阻止濃度試験では、抗体の存在下で酵素活性が欠如していれば抗体の効果が示されることになり、これに対して対照試料では酵素活性が認められる。疾患状態（たとえば、精液中のアルカリホスファターゼが過剰である場合は前立腺癌であることを示しており、また、尿中N-アセチルβ-グルコサミニダーゼの活性は腎臓の健康状態を知る上での感受性の高い測定基準になる）をスクリーニングする際、これらの組成物、物品およびシステムが有用である。また、これらは標本中の生物を同定する際にも有用である。ほとんどの場合、判定対象となる生物は細菌である。しかしながら、真菌などの他の微生物も同定可能である。

【0103】

使用時、毛管流動によって細菌懸濁液を検出物品の複数の受入ゾーン各々に分流させる。分流後の試料は複数の検出ゾーン各々まで毛管流動され、そこで酵素活性プロファイルを判定するのに必要な異なる蛍光性酵素基質の各々を用いてインキュベートされる。検出可能な産物は一般に、2～30分という比較的短いインキュベーション時間の後に発達してくる。次に、各検出ゾーンの分光光度的な解析によって各二次試料における対応する酵素の量を求める。

【0104】

特定の微生物を同定するのに必要な蛍光性酵素基質の数は微生物によって異なる。場合によっては、単一のコンパートメントだけで十分なこともある。他の場合では、特定の微生物をこれとプロファイルが極めて類似した他の微生物と区別するには、各々が特定の蛍光性酵素基質または基質濃縮物を含む複数のコンパートメントが必要である。プロファイルの例が、米国特許第4,591,554号および同第5,236,827号（その内容全体を本願明細書に援用する）に記載されている。

【0105】

蛍光検出システムを用いて各反応コンパートメントを検査することで、酵素が各基質と反応する度合いを求めることができる。特定の設備では、インキュベ-

ション後のできるだけ早いタイミングで最初の蛍光値を読み取る。次の値については、一定間隔で読み取り、反応率の算出や各反応コンパートメントでの検出開始の判定に利用する。微生物についての標準的な速度データのセットと取得したデータとを比較してどの微生物であるか判定するプロセッサアセンブリに、上記の情報を送信する。

【0106】

蛍光性酵素基質のパネルを含む本発明の物品を用いて、以下の微生物を含むがこれに限定されるものではない、多数の一般的な微生物を試験することが可能である。すなわち、*Aeromonas hydrophilia*、*Aeromonas caviae*、*Aeromonas sobria*、*Bacillus cereus*、*Bacillus stearothermophilus*、*Bacillus subtilis*、*Bacillus sphaericus*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides intermedius*、*Candida albicans*、*Citrobacter freundii*、*Clostridium perfringens*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus faecalis*、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Lactococcus lactis*、*Mycobacterium fortuitum*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Organelle morganii*、*Peptostreptococcus anaerobius*、*Peptococcus magnus*、*Proteus mirabilis*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas putida*、*Salmonella typhimurium*、*Serratia liquefaciens*、*Serratia marcescens*、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Sta*

phylococcus hominis、Staphylococcus simulans、Streptococcus agalactiae B、Streptococcus anginosus、Streptococcus constellatus、Streptococcus faecalis D、Streptococcus mutans、Streptococcus pyogenes、Streptococcus uberisおよびXanthomonas maltophilia。

【0107】

一実施形態では、物品のさまざまな検出ゾーンから放出される信号の強度または位置を検出できるように検出アセンブリを配置してある。検出物品からの出力は一般に、アナログデジタル（A/D）変換器によってデジタル信号に変換され、プロセッサアセンブリに送信される。生体分子、生体巨大分子または微生物の、濃度、位置、計数値を判定する際に、放出された信号を処理および解析できるようにプロセッサアセンブリを配置してある。このプロセッサアセンブリは、スタンドアローンのユニットの一部であってもよいし、中央のコンピュータまたはローカルエリアネットワークの一部であってもよい。任意に、プロセッサアセンブリは、各検知要素ごとに処理したデータと、たとえば食品試料、医薬品試料、臨床試料、滅菌物品などの試料または物品の対応する識別子とを相関させるリレーショナルデータベースを含むものであってもよい。

【0108】

もう1つの重要な応用分野に、臨床診断および高スループットスクリーニングの用途に使用する検出ゾーンに選択的結合因子を導入することがある。このフォーマットでは、検出ゾーン内の特定の位置に固定される捕促プローブ（抗体またはDNAプローブなど）を用いて標的生体分子を検出する。試料が受入ゾーンから検出ゾーンに毛管流動されるにつれて、標的生体分子が捕促プローブによって選択的に捕捉される。一次検出試薬または二次検出試薬（蛍光性、リン光性、放射性または他の検出可能な種で標識した抗体またはDNAプローブなど）も標的に対して選択的に結合される。未結合の試薬を検出ゾーンから毛管流動させた後、検出試薬に関連したシグナルを判定する。酵素結合免疫吸着アッセイ（ELI

SA) の場合、捕捉した標的に結合する酵素標識抗体レポータープローブを導入する。蛍光性酵素基質を用いて、保持される酵素活性を検出する。

【0109】

一般に、本発明の検出物品で使用するには、不均一な (heterogeneous) イムノアッセイ法よりも均一な (homogeneous) イムノアッセイ法の方が迅速で好都合である。このアッセイフォーマットでは、各検出ゾーンがアッセイ下で生物学的標的分子に等しい巨大分子基質にコンジュゲートされる蛍光性酵素基質と関連している。この場合、個々の検出ゾーン内の一定プールの抗体に対する結合という点で試料標的と標識標的 (蛍光性酵素基質を有する) とが競合する。抗体が標識標的に結合すると、他の酵素による進入が阻害されるため、蛍光性酵素標的が切断されることなく保護される。試料標的の量が増えるにつれて、コンジュゲート標的を保護するのに利用できる抗体の数は減少し、酵素的に切断されたコンジュゲートからの蛍光シグナルが増大する。受入および／または検出ゾーンの幾何学的形状の設計次第で、各検出ゾーンに導入される試料の量を変えることが可能である。米国特許第 4, 259, 233 号には、 β -ガラクトシル-アンペリフェロン標識タンパク質およびポリペプチドコンジュゲートをイムノアッセイに使用することが教示されている。

【0110】

本発明の物品を用いて検出可能である均一なイムノアッセイの例としては、インスリン、絨毛性ゴナドトロピン、チロキシン、lithyromine およびエストリオールなどのホルモン用、フェリチン、ブラジキニン、プロスタグランジンおよび腫瘍特異抗原などの抗原およびハプテン、ビオチン、ビタミン B12、葉酸、ビタミン E、ビタミン A およびアスコルビン酸などのビタミン類、3', 5'-アデノシンモノホスフェートおよび 3', 5'-グアノシンモノホスフェートなどの代謝産物、特に後述するものなどの薬理作用物質または医薬品、ミクロソーム抗体および肝炎およびアレルギーに対する抗体などの抗体類、チロキシン結合グロブリン、アビジン、内因子およびトランスコバラミンなどの特定の結合レセプターがあげられる。

【0111】

これらのタイプのアッセイは、分子量100～1000のハプテン（およびその類似物）、特に医薬品およびその類似物の検出に特に有用である。一例として、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン、カナマイシン、シソマイシンおよびネチルマイシンなどのアミノグリコシド系抗体、ジフェニルヒダントイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、エトスクシミドおよびバルプロ酸ナトリウムなどの鎮痙薬、テオフィリンなどの気管支拡張薬、キニジンおよびプロカインアミドなどの心臓血管薬、モルヒネ、バルビツール酸塩およびアンフェタミンなどの乱用薬物、ベリリウムおよびリブリウムなどの精神安定剤があげられる。

【0112】

本発明の物品を用いて検出可能なポリペプチドとしては、アンジオテンシン I および II、C-ペプチド、オキシトシン、バソプレッシン、ニューロフィジン、ガストリン、セクレチン、グルカゴン、ブラジキニンおよびリラキシンがあげられる。検出可能なタンパク質としては、プロタミン、ムコタンパク質、糖タンパク質、グロブリン、アルブミン、硬タンパク質、リンタンパク質、ヒストン、リポタンパク質、色素タンパク質および核タンパク質のクラスがあげられる。具体的なタンパク質の例としては、プレアルブミン、 α_1 -リポタンパク質、ヒト血清アルブミン、 α_1 -酸糖タンパク質、 α_1 -アンチトリプシン、 α_1 -糖タンパク質、トランスコルチン、チロキシン結合グロブリン、ハプトグロビン、ヘモグロビン、ミオグロビン、セルロプラスミン、 α_2 -リポタンパク質、 α_2 -マクログロブリン、 β -リポタンパク質、エリスロポエチン、トランスフェリン、homopexin、フィブリノーゲン、IgG、IgM、IgA、IgDおよびIgEなどの免疫グロブリンならびにそのフラグメント、たとえばFcおよびFabなど、相補因子、プロラクチン、フィブリノーゲンおよびトロンビンなどの血液凝固因子、インスリン、黒色素胞刺激ホルモン、ソマトトロピン、チロトロピン、卵胞刺激ホルモン、硫黄体形成ホルモン、ゴナドトロピン、甲状腺刺激ホルモン、胎盤性ラクトジェン、内因子、トランスコバラミン、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、アミラーゼ、リパーゼ、リン酸塩、コリンエステラーゼ、グルタミン酸脱炭酸酵素、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼおよび

ウロペプシンなどの血清酵素、エンドルフィン、エンケファリン、プロタミン、組織抗原、細菌抗原、肝炎関連抗原（たとえば、HB₁Ag、HB_cAgおよびHB_eAg）などのウイルス抗原があげられる。

【0113】

酵素フラグメント組換えによって、本発明の検出ゾーンにおける均一なアッセイの別の方法が得られる。インビトロ（*in vitro*）にて組み換えて活性酵素を形成するものとしてはE. coli由来のβ-ガラクトシダーゼ酵素の遺伝子改変フラグメントが周知である。この反応を、高スループットスクリーニング用の均一なシグナル伝達システムとして利用することができる。このタイプのアッセイでは、医薬品などの生物学的リガンドを酵素フラグメントのうちの1つにコンジュゲートさせる。リガンド単独では酵素フラグメントの組換えに悪影響をおよぼすことはない。しかしながら、リガンドと特異的に結合する抗体、受容体または他の大きな生体分子が付加されると、酵素フラグメント組換えが立体的に阻害され、酵素活性が失われる。このフォーマットでは、検出ゾーンはリガンド-酵素フラグメントコンジュゲートと、乾燥形態での遊離受容体とを含む。試料での水和によって、標的リガンドとリガンド-酵素コンジュゲートとによる受容体の競合結合が生じる。添加した蛍光性酵素基質の酵素切断キネティクスからリガンドへの受容体結合効率を求める。

【0114】

ホメオスタシスを維持するにはグルコースと乳酸塩の血中濃度が極めて重要である。臨床環境では、電気化学センサを利用して、グルコースおよび／または乳酸エステル濃度の正確かつ比較的高速な測定値を血液試料から求めることができる。本発明によるグルコース測定装置の一実施形態では、検出ゾーンが、電気化学ベースのグルコース検出要素を含む。受入ゾーンによって試料を採取し、改造した酵素電極を含む1つまたはそれ以上の検出ゾーンに送る。好ましい一実施形態では、これらの電極には、流体制御フィルムまたはカバー層に印刷されたマイクロフレックス（*microflex*）回路からなるベース層がある。マイクロフレックス（*microflex*）プリントパターンは、名目上は銅で作られており、電極からの電流測定値に基づいてグルコース濃度を検出できるように構成

された計測器に検出ゾーンの活性電極を接続する機能を果たす。基準電極には銀を優先的にコーティングし、基板電極には金を優先的にコーティングしておく。

【0115】

グルコースを酸化することができる酵素と、グルコースが存在するときに酵素から電極まで電子を運んで測定可能な電流を発生させる媒介化合物とを、作用電極にコーティングする。代表的な媒介化合物としては、フェリシアン化物、フェロセン、キノン、フェナジニウム (phenazinium) 塩などのメタロセン化合物、レドックスインジケータ D C P I P、イミダゾール置換オスミウム化合物があげられる。このタイプの作用電極は、さまざまな方法で作製することのできるものである。たとえば、米国特許第 5, 286, 362 号および同第 5, 951, 836 号に記載されているように、導電性カーボンと、グルコースオキシダーゼと、媒介物との混合物をペーストまたはインキとして組成し、基板に塗布したものがある。さらに、米国特許第 5, 529, 676 号に記載されているように、電極の性能を最適化するには、層印刷・分析物選択膜の複数の層が必要になる場合がある。

【0116】

本発明によるグルコース測定装置の別の実施形態では、検出ゾーンには比色検知要素が備えられている。この検知要素は、ナイロン膜などの親水性膜と、グルコース濃度の比色測定を実施するのに有用な試薬とで構成されている。この実施形態では、グルコースオキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、3-メチル-2-ベンゾチアゾリンヒドラゾン塩酸塩 (MBTH) および 3-ジメチルアミノ安息香酸 (DMAB) が膜に含まれている。試料を受入ゾーンから検出ゾーンに毛管流動させる。検出ゾーンでは、過酸化水素が生じる反応によって、血液中に存在するグルコースがグルコースオキシダーゼに消費される。MBTH-DMAB カップルの存在下では、過酸化水素はペルオキシダーゼ酵素によって消費され、既知の化学による吸収極大が約 635 にある光線吸収生成物 (米国特許第 5, 179, 005 号を参照のこと) が生成される。試験帯条片におけるグルコース濃度を求める際に、試料接種済の溝における反応領域の反射率測定値を利用することができる。利用可能なデータをすべて活用し、異なる容量の試料または異なる濃度の

試薬に対応する反応領域のアレイを用いて、判定の精度を改善することができる。

【0117】

本発明によるグルコースセンサのさらに他の実施形態では、検出ゾーンが、蛍光ベースのグルコース検出システムを備えている。この実施形態では、米国特許第5,409,666号に記載されているものなどの蛍光ベースの酸素センサに、グルコースオキシダーゼを含む膜の層をコーティングする。検出ゾーンでは、試料中に存在するグルコースと酸素がグルコースオキシダーゼに消費される。これによって、蛍光ベースの酸素センサ近辺の酸素が枯渇するため、蛍光が増大する。グルコースオキシダーゼのない対照の溝では変化が認められないため、基準蛍光シグナルを提供する機能を果たすことができる。光源と、検出器と、A/D変換器とを備えるコンパクトLEDベースのリーダーを用いて蛍光シグナルを読み取ることができる。流体制御フィルムを単にリーダーに挿入し、測定を実施する。

【0118】

本発明によれば、特に複数の試験（生物学的試験など）が必要である場合に、迅速かつ便利で低コストの試料試験装置が得られる。本発明の装置を用いることで、複数の試験を行う場合に当該技術分野で現在用いられている「ウェルのアレイ」装置よりも優れた利点がいくつか得られる。本発明の好ましい装置では、溝に格納された比較的少量の試料を利用する。これによって、生物学的反応に対して一層迅速に応答することができる。また、別々のウェルに何度も試料をピペット注入する必要性がなくなる。装置の一方の縁または表面を興味の対象である流体試料と接触させることによって、各溝に同時に接種することができる。本発明の一層好ましい装置は、上述したウェルよりもコストのかからないものである。試験ごとに使用する試薬の量を抑えると好ましいだけでなく、エンボス加工を施したマイクロ構造化底部フィルムおよびシール可能なカバーフィルムの単一の二部構造物または単一のマイクロ構造化フィルムを利用するなどして、この装置を連続プロセスで製造できれば好ましい場合がある。また、マイクロ構造化流体制御フィルムを用いて三次元スタック構造を構成する機能によって、表面を巧みに

処理し、画定された位置まで流体を移動させる機能を得ることができる。

【0119】

実施例

以下の実施例は、本発明に対する理解を助ける目的で提示されるものであり、本発明の範囲を限定することを意図したものではない。特に明記しない限り、部およびパーセントはいずれも重量基準の値である。

【0120】

下記にて述べる実施例 1 および 2 は、一般的な 2 通りの微生物試験でのマルチパラメータ試験装置の有用性を示すためのものである。局所的な 96 穴のマイクロタイタートレーフォーマットを用いて現在行われているさまざまな方法で本発明の装置を使用できることは、生物試験の当業者であれば理解できよう。

【0121】

実施例 1

細菌同定

試行 1 a : エンボス加工フィルムの作製

米国特許出願第 08/905,481 号に記載されているようにして、平行溝のあるフィルムをフォーム裏材に押出エンボス加工した。各溝の断面は、底辺が約 0.75 mm、高さ約 1.0 mm の逆さまの台形であった。側壁の角度は約 15° であった。約 0.75 mm の「ランドエリア」によって溝同士を分離した。149°C (300°F) に加熱したロールツーロールのラミネーターステーションを使用して、トップフィルム (Scotch Pak No. 6、3M 社) で溝を封止した。

【0122】

試行 1 b : 基質プロファイルの判定

マイクロチャネル装置との比較用に、表 1 に概要を示した試験 12 回分が入った市販の ID キット (ベクトン・ディケンソン社、BBL Enterotube II) を利用した。ID キットの各コンパートメントからのハイドロゲルをヘラで除去し、試験管の中に入れた。約 88°C (190°F) で加熱したブロックに試験管を入れてハイドロゲルを溶融した。溶融したゲルをトランスファーピ

ペットを用いて試験管から取り出した。エンボス加工を施したフィルムから作製して上述したようにして被覆したマイクロチャネルの開口部にピペットの先端を差し込んだ。ゲルを溝に分注し、そのまま冷却した。この方法を繰り返して隣接したマイクロチャネルを充填した。12本の溝をすべて充填した後、溝の方向に対して垂直に2.54cm(1インチ)の帯になるようにフィルムを切断した。

【0123】

簡易接種システム(カリフォルニア州W. サクラメント、バクスター・ヘルスケア・コーポレーション、マイクロスキャン事業部)を用いて、製造業者からの指示に従って、*Escherichia coli* ATCC 51813の懸濁液を調製した。細菌の最終濃度は $10^5/\text{ml}$ であった。約10mlの細菌懸濁液を滅菌槽(メリーランド州フレデリック、Labcor Products)に注いだ。マイクロチャネル装置の一方の縁を、各溝の末端にあるゲルを接触させて溶液に浸漬した。対照についても滅菌緩衝液を用いて同様に接種した。実験例および対照例を調湿したペトリ皿の中に平らに置き、37℃にて16時間インキュベートした。Enterotube IIを接種し、製造業者からの指示に従ってインキュベートした。

【0124】

マイクロチャネル装置で求められる基質プロファイルを、対照装置に対する各溝での色の変化に基づいて判定した。これを市販のキットと比較したところ、以下の表1に示すような結果が得られた(「+」は色の変化を示す)。マイクロチャネル装置で求められる基質プロファイルは、Enterotube IIのプロファイルと一致していた。

【0125】

【表1】

表 1		
試験	マイクロチャネル 装置	Enterotube II
グルコース	+	+
リシン	+	+
オルニチン	+	+
H ₂ S/インドール	判定せず (ND)	(ND)
アドニトール	—	—
ラクトース	+	+
アラビノース	+	+
ソルビトール	+	+
Voges-Proskauer	ND	ND
ズルシトール/PA	+	+
尿素	+	+
クエン酸塩	—	—

【0126】

実施例 2

最小発育阻止濃度 (MIC) 試験

試行 2 a : マイクロチャネルフィルムの作製

米国特許出願第08/905, 481号に概説されている方法に従って、油圧プレスにてマイクロチャネルポリエチレンフィルムを加熱してエンボス加工を施した。この実験に使用した溝は、深さ約0.087mm (0.022インチ)、幅約1.96mm (0.077インチ) の断面矩形であった。これらの溝を、149℃ (300°F) まで加熱したアイロンを用いてScotch Pak No. 33 (3M社) で被覆し、一連の毛管溝を形成した。

【0127】

試行 2 b : マイクロチャネルを用いたMIC試験

蛍光インジケータとしてメチルアンベリフェリルグルクロニド (MUG、0.5mg/ml) を含有するVRB培地 (1リットルあたりBactopeptone 7.0g、酵母抽出物3.0g、胆汁塩1.5g) にてテトラサイク

リンの希釈シリーズを調製した。以下のテトラサイクリン濃縮物を調製した： $40\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.4\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.04\mu\text{g}/\text{ml}$ および $0.004\mu\text{g}/\text{ml}$ 。各溶液約 1ml を試験管に入れた。 *Escherichia coli* ATCC 51813 (約 10 細菌/ ml を $100\mu\text{l}$) を各試験管に添加した。シリンジを用いて各溶液を隣接するマイクロチャネル ($1.6\mu\text{l}/\text{溝}$) に移した。対照の試験管とマイクロチャネル装置の両方を 37°C にて 16 時間インキュベートした。インキュベーション後、紫外線照射下で試料を観察した。テトラサイクリン含有量が $0.4\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.04\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.004\mu\text{g}/\text{ml}$ の溶液では、対照の試験管とマイクロチャネルの両方で蛍光が観察された。 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ と $4\mu\text{g}/\text{ml}$ の試料では蛍光は観察されなかったことから、この実施例での最小発育阻止濃度は $4\mu\text{g}/\text{ml}$ であることが明らかになった。

【0128】

実施例 3

マイクロチャネルフィルムのシートから作製したゲルアレイ

試行 3a：マイクロチャネルフィルムの作製

Johnston (米国特許第 5, 514, 120 号) の方法に従って、マイクロチャネルフィルムを押出エンボス加工した。以下に列挙する実施例では、2 つのエンボス加工具を使用した。工具 1 で「V 溝」断面プロファイルのマイクロチャネルフィルムを形成した。マイクロチャネルの断面は底辺約 0.3mm で高さ約 0.35mm の三角形であった。工具 2 で断面が約 $0.2\text{mm} \times 0.2\text{mm}$ の正方形のマイクロチャネルを形成した。また、工具 2 で得られたマイクロチャネルでは、各マイクロチャネルの底に小さな「入れ子」の溝 (約 50×50 ミクロン) を 4 本一組で形成した。

【0129】

試行 3b：別個の開放端ゲルゾーンを含む立方体アレイの作製

この試行は、各ゲル要素が同一である別個の開放ゲルを含む「ブランク」のアレイについて示すためのものである。かかる装置からオリゴヌクレオチドアレイを作出するには、反応性ゲルと、場合によりマイクロピペット用ロボットなどの

送達装置とを使用し、個々のアレイ要素に修飾オリゴヌクレオチドを適用する必要がある。

【0130】

Johnstonの方法に従って、工具2を用いてTriton X-35 (0.5% w/w) を含有するポリエチレンマイクロチャネルフィルムに押出エンボス加工を施した。両面接着テープ (3M No. 34-7035-9513-1) 片を、マイクロチャネルがテープの長い方の辺に平行になるようにしてフィルム片 (1.3 cm × 6 cm) の裏面に貼り付けた。次に、接着テープを含むフィルム片を長い方の辺で「積み重ね」、毛管溝の正方形のアレイを含む多層構造を作製した。必要があれば、接着剤層 (両面テープの代わり) を使用するか、あるいは熱または音波による接着などの別の好適な接合方法で、積み重ねたスタックを組み立ててもよい。製造業者からの指示に従って、溶液をゲルの融点より高い温度まで加熱してアガロースの溶液 (1重量%、BioRad) を調製した。緑色の食用色素を加え、可視的なコントラストを得た。多層毛管構造の一方の開放端を溶液中に入れ、毛管作用によって溶液を溝まで毛管流動させた。溶液から多層構造を取り出し、放置して冷却し、ゲルを固化させた。

【0131】

剃刀の刃を用いて多層構造の端から薄い切片 (約1 mm) を切り取り、開放端の別個のゲルからなるアレイを作製した。このアレイには、1平方センチメートルあたり約1,100の別個の開放端ゲルゾーンが含まれていた。

【0132】

試行3c：別個の開放端ゲルゾーンを含む螺旋状アレイの作製

この試行は、開放端ゲルゾーンのアレイを形成するための別の手法を説明するものである。マイクロチャネルが裏材の長辺方向に垂直になるようにして、裏面に接着剤のある (たとえば両面接着テープなど) マイクロチャネルフィルムの帯条片を上述したように作製した。プラスチック製の棒 (直径2 mm) に、直径が7 mmになるまでフィルムを巻取り、螺旋パターンのゲルゾーンを作製した。巻取ったフィルムをヒートシュリンクチューブの一角の中に入れ、ヒートガンを用いて15秒間アセンブリを加熱した。巻取ったフィルムの一方向の端を溶融寒天 (

上述したようにして調製)に浸漬し、寒天をマイクロチャネルまで毛管流動させた。アセンブリを放置して冷却し、溝の中にあるゲルを固化させた。溝で構成されたディスクをアセンブリの端から切り取った。

【0133】

螺旋状アレイの形状では、いくつかの利点を得られる可能性がある。このタイプの構造を用いたハイブリダイゼーションの検出を、CDタイプの光学走査系を利用して実施することができる。また、本実施例で説明した丸いアレイは、96穴マイクロタイタープレートのウェルの底にぴったりと合う。これによって、ウェル1つあたり約500のアレイ要素が得られる。

【0134】

試行3d：別のゲルゾーンを含むゲルアレイの作製

上記の試行は、ゲルゾーンの「ブランク」のセットを含むアレイの概念を示すためのものであった。たとえばマイクロピペット注入またはインクジェット印刷などによって、修飾オリゴヌクレオチドを各アレイ要素に加え、オリゴヌクレオチドアレイを作出する。製造上の目的で、個々のマイクロチャネルにゲル固定化オリゴヌクレオチドを充填して、この第2のステップを排除すると有利なことがある。隣接したマイクロチャネルを同時に充填するための好適な一方法では、ニードルマニフォールドを利用する。図3を参照のこと。このようにして作製されたシートを積み重ね、上述したように切断してアレイを切り取り、第2の微量分注ステップでオリゴヌクレオチドを加える必要性をなくす。

【0135】

マイクロチャネルフィルムのマイクロチャネルと位置の合った一連のシリンジニードルのあるマニフォールドを以下のようにして作製した。試行3aで得たマイクロチャネルフィルムの切片を切り取って長さ約7.6cm(3インチ)の帯条片にした。15cmのシリンジニードル(長さ6インチ、22ゲージ、Fisher Scientific)12本を、先端がフィルムの端から約1/27cm(1/2インチ)突出した状態で隣接した溝に入れた。エポキシ接着剤の層(5 minute epoxy、3M社)をアセンブリの上のにのせ、放置して硬化させた。0.25%グアーを含有する水溶液を12調製した。食用着色料を用

いて溶液に以下の色をつけた。淡い赤、黄、茶、濃い青、濃い緑、濃いオレンジ、透明、紫、淡いオレンジ、淡い緑、淡い青および濃い赤。20ccのシリンジに溶液を入れ、続いて12ステーションのシリンジポンプ（マサチューセッツ州 South Natick の Harvard Apparatus）に設置した。テフロン（登録商標）のチューブ（外径3mm、Voltrex、イリノイ州シカゴのSPC Technology）を用いてシリンジをマニフォールドに接続した。

【0136】

試行3aで得たマイクロチャネルフィルムの切片を切り取って、長さ約61cm（2フィート）の切片にした。フィルム的一方の端に、ニードルがマイクロチャネルの底にのるようにして多溶液マニフォールドを配置した。フィルムを手作業で下方向に引っ張る際にはニードルマニフォールドを適所に保持した。フィルムを引っ張ると、「ランド」エリアの上で液体-液体の連通が起こることなくマイクロチャネルを充填できるだけの十分な速度でシリンジプランジャが押し下げられる。コーティングを施したフィルムを37℃で乾燥させた後、実施例2にて説明したようにしてトップカバー（Scotch Pak No. 6）を積層した。

【0137】

実施例4

この実施例では、ウシ血清アルブミンの抗体プローブ捕捉試験で毛管流動構造をどのように利用できるかについて説明する。

【0138】

試行4a：疎水性ポリプロピレン／ポリエチレンコポリマーフィルムの作製

マイクロ複製によって溝深750μm（ミクロン）でノッチが40°のV形溝が設けられた工具に、実施例3aに従ってポリプロピレンをホットエンボス加工することによって、フィルム試料を作製した。

【0139】

試行4b：疎水性ポリエチレン／ポリプロピレンマイクロ構造のアズラクトンコーティング

米国特許第5,602,202号に記載されているプライマーの2%溶液をシ

クロヘキサンで希釈したものをフィルム試料にコーティングした。このとき、フィルムをプライマー溶液にディップコーティングし、このフィルムを80℃にて10分間乾燥させることによって、コーティングを実施した。次に、メチルエチルケトン中にてメチルメタクリレート：ビニルジメチルアザラクトン（70：30）の2%溶液にフィルムをディップコーティングし、少なくとも30分間風乾した。

【0140】

試行4c：ウシ血清アルブミンに特異な抗体プローブ捕促毛管流動材の作製

ウシ血清アルブミンに対する抗体を用いて、上述したようにして作製したフィルムを誘導体化した。残りのアザラクトン部位をウマ心筋ミオグロビンで中和した（BSA標的の非特異的な結合を妨害）。次に、毛管流動材のビオチン-BSA（b-BSA）コンジュゲート特異的捕捉について試験した。標準的な酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）フォーマットにて、ストレプトアビジン-アルカリホスファターゼ（s-AP）コンジュゲートおよび1mMの4-ニトロフェニルホスフェート（4-NPP）を用いて捕促を可視化した。結合したs-APによる4-NPPの酵素切断によって、最初の30秒以内に明るい黄色が目視で確認できた。アザラクトンコーティングおよびミオグロビンブロックのみを用いた対照の毛管流動材では、ELISAアッセイで何ら色の変化は認められなかった。また、b-BSAに暴露しなかった抗体捕促毛管流動材についてもELISAアッセイで何ら色の変化は認められなかった。この実施例の詳細については後述する。

【0141】

試行4d：カルボキシル化毛管流動材を作製するためのグリシンとの反応

アザラクトンをコーティングした溝を標準的な誘導体化緩衝液（1M Na₂SO₄、50mM EPPS、pH8.0）中にて1Mグリシンと反応させ、カルボキシル化表面を得た。マイクロ波加熱を用いて反応速度を上げた。ニュートラルレッドまたはメチレンブルーをH₂O/MeOHに溶解したpH8.0の溶液が入った容器に試料を入れた。両方のインジケーター溶液について、グリシンで誘導体化した溝では試料の長さ方向全体（5cm）で垂直方向に毛管流動が認

められたが、アザラクトン／プライマーのみかプライマーのみを含む試料では、適切な毛管流動挙動は認められなかった。誘導体化溶液に 1 mM のグリシンしか含まれていない場合にも同様の挙動が観察された。

【0142】

試行 4 e :

単一基板上の溝を交互に抗体で選択的に誘導体化し、交互に誘導体化した溝だけで比色 E L I S A の結果が陽性になることを示すべく、実験の内容を変更した。これは、隣接した毛管流動材が異なる分析物に対して特異的であるプローブ捕捉毛管流動材（抗体または DNA 標的）のアレイを作製する機能について示すものである。

【0143】

試行 4 f :

もう 1 つのバリエーションでは、毛管流動アレイの一方の端をグリシンでコーティングし、他方の端を抗体でコーティングし、両方の端をミオグロビンでブロックした。この場合、試料はグリシン領域を通して抗体プローブ捕捉領域まで毛管流動し、E L I S A 試験では比色応答が認められた。

【0144】

試行 4 g :

もう 1 つのバリエーションでは、毛管流動アレイの 2 つの端を両方とも抗体でコーティングし、中間にグリシンをコーティングし、チップ全体をミオグロビンでブロックした。次に、第 1 の端を b - B S A および s - A P で処理して洗浄した。この端を B S A 溶液に暴露したところ、溶液が溝を上方向に毛管流動した。これによって、b - B S A : s - A P コンジュゲートの一部が第 1 の端で置換され、第 2 の端で再度捕捉されたことが E L I S A アッセイによって明らかになった。対照実験では、緩衝液にはコンジュゲートを置換するほどの効果はなかった。この実験では、競合的置換アッセイにおいて競合レポーターを抗体捕捉領域で置換して下流で再度捕捉する機能について示している。

【0145】

試行 4 h :

ブロックのミグロビンおよびグリシンの比を変えることで、V溝での毛管流動速度を制御できることが発見された。これは、物品の異なる領域まで毛管流動する材料の量を制御する上で価値のあることとなり得る。こうした表面作用を溝の特徴の制御と組み合わせることも可能である。

【0146】

誘導体化条件：誘導体化緩衝液（1M硫酸ナトリウム／50mM EPPS緩衝液、pH8.0）中1mg/mL抗-BSA、30分から一晩反応、ブロッキング緩衝液（50mM EPPS／生理食塩水緩衝液、pH8.0）中にて洗浄。

【0147】

ブロッキング条件：ブロッキング緩衝液中5mg/mLウマ心筋ミオグロビン、30分から一晩反応、ブロッキング緩衝液で洗浄。

【0148】

ELISA条件：AP緩衝液（25mM BTP、pH8.5、2mM Mg⁺⁺、0.4mM Zn⁺⁺）中100ug/mLビオチン-LC-BSA、30分反応、AP緩衝液で洗浄、AP緩衝液中2.5ug/mLストレプトアビジン-LC-BSA、30分反応、AP緩衝液で洗浄、基質緩衝液（pH9.0の緩衝液中1Mジエタノールアミン緩衝液／0.5mM MgCl₂）中1mM 4-NPP、反応を目視で観察した。ビオチン-LC-BSAおよびストレプトアビジン-LC-BSAのプレコンジュゲーションによってアッセイ速度を高める。

【0149】

実施例5

不妊化確認保証用生物学的インジケータチップ

上述したようにして作製したアザラクトンコートポリエチレン／ポリプロピレンV溝を、上記にて概説した方法で抗-ウサギIgG-アルカリホスファターゼコンジュゲートを用いて誘導体化し、ミオグロビンでブロックし、洗浄した。この実験は、不妊化の効果が得られていることを示す酵素活性について説明するためのものである。IgGコンジュゲートは成果を左右する重要な要素ではないが

、便利な試薬であった。フィルタのある状態とフィルタのない状態、溝をソルビトールで予め処理した状態と未処理の状態、試料を空のチューブに挿入した。次に、これらのチューブに対して滅菌装置で簡潔なサイクル処理を施した後、基質緩衝液中の 4-NPP が毛管流動した。結果は以下のとおりであった。

【0150】

【表 2】

表 5 a				
試行番号	滅菌サイクル	フィルタ	ソルビトール	結果
1	5 分@250F	—	—	活性なし
2	5 分@250F	+	—	活性なし
3	5 分@250F	+	+	活性なし
4	2 分@250F	+	—	活性なし
5	2 分@250F	+	+	活性なし
6	48 時間@RT	+	—	明るい黄色
7	48 時間@RT	—	+	明るい黄色

【0151】

これらの結果から、毛管流動材では酵素活性は安定しているが、推定 B I インジケータには望ましいとされる不妊化法によって破壊されることが分かる。生成物では、 β -D-グルコシダーゼなどのさらに強い酵素や *Bacillus stearothermophilus* などの酵素用のキャリアを使用したいことがあるかもしれない。いずれも上述したようなアザラクトン化学物質を用いて毛管流動材に共有結合的に固定することが可能なものである。

【0152】

実施例 6

直線状の固体支持体領域を含むマイクロチャネル装置

この実施例は、固定化した生物学的作用物質を用いて誘導体化した、表面積が広く直線状の固体支持体を、マイクロチャネルに取り入れた装置について示すためのものである。直線状の固相支持体によって、マイクロチャネルの特定の領域

に結合因子を局在化させるための効率的な手段が得られる。また、表面積が大きいと、この支持体によってシグナルを増大させることができる。最後に、直線状の支持体を含む領域を流体が通過する際には、この流体が一層よく混合されることになる。

【0153】

以下に述べる試行例では、繊維に反応性コポリマーをコーティングしたものが直線状の固相支持体である。このコポリマーは、生体分子上でアミン官能性タンパク質リシン残基などの求核基と結合する反応性の部分を含有している。コーティングを施した糸を、結合が起こるだけの十分な時間をかけて生物学的作用物質を含有する溶液に含浸する。結合後、修飾された糸をマイクロチャネルに入れる。次にカバーをかけ、閉じた毛管構造を作製する。

【0154】

試行 6 a : 固定化した酵素を含む直線状固相支持体の作製

黒いレーヨン糸（外径約 120 ミクロン、Coats and Clark, Inc.）を切断して長さ約 1 cm の切片にした。これらの切片を、米国特許第 4,304,705 号（本願明細書に援用）に記載されているものなどの従来技術において周知の一般的な溶液重合によって調製したアザラクトン/ジメチルアクリルアミドコポリマー（30/70 wt/wt、イソプロパノール/メチルエチルケトン溶媒中 5% 固形分 [20:1]）の溶液に含浸した。コポリマー中のアザラクトン部分の 5% を架橋させるのに十分な濃度まで溶液にエチレンジアミンを添加した。1 時間後、糸を取り除き、遠心管に入れた。蒸留水（超音波処理下にて 3 回）、リン酸ナトリウム緩衝液（3 回、50 ミリモル、pH 10）および蒸留水（3 回）で糸を洗浄した。

【0155】

Immobilized Affinity Ligand Techniques、第 95 ページ（Academic Press, Inc., G. Hermanson, A. Mallia, P. Smith 編、1992）に概説されている手法に従って、ポリマーコート糸に酵素を固定化した。ポリマーコート糸を、酵素 β -グルクロニダーゼ（100 mg/ml）を含有するリン酸ナ

トリウム緩衝液（25 mM、0.15 モル塩化ナトリウム、0.1% トリトンX-100、pH 7.4）の溶液に含浸した。20 分後、固定化した酵素を含む糸を取り出し、上記にて概説した方法で洗浄した。

【0156】

試行6b：コート糸での酵素活性のデモンストレーション

以下の試行は、 β -グルクロニダーゼ酵素がコート糸に共有結合的に結合することと、酵素活性が固定化後も維持されることについて示すためのものである。

【0157】

以下のようにして4本の遠心管を用意した。管「A」には上述した β -グルクロニダーゼ酵素溶液を入れた（約20 μ l）。管「B」には、結合された β -グルクロニダーゼを含む糸の切片を入れた。管「C」には、酵素固定化ステップの前にエタノールアミン（水中50 mM）で処理した糸の切片を入れた。この「急冷」糸を上記にて概説した方法で β -グルクロニダーゼ酵素を用いて処理した。管「D」は空のままとした。

【0158】

蛍光性酵素基質であるメチルウムベリフェリル（*umbelliferyl*）- β -D-グルクロニド（50 mg/ml、50 mMリン酸ナトリウム緩衝液、pH 8.5）を含有する溶液を各管に1 ml ずつ加えた。管を室温にて15 分間インキュベートした後、紫外線照射（365 nm）下で蛍光産物の有無を観察した。結果を以下の表にまとめておく。

【0159】

【表3】

表 6 a	
試料	蛍光産物の生成
管「A」酵素溶液	+
管「B」糸に結合した酵素	+
管「C」酵素で処理した急冷糸	—
管「D」酵素なしの基質	—

【0160】

試行 6 c：直線状固相支持体を取り入れたマイクロチャネル装置

この試行は、固定化した生物学的作用物質を含む直線状固相支持体をマイクロチャネル装置の溝に取り入れることができる点を示すためのものである。

【0161】

平行マイクロチャネルのある、ほぼ試行 3 a に沿って作製したフィルムの切片を、長さ約 3 cm 幅 1 cm に切断した。マイクロチャネルの断面は、底辺約 300 ミクロン、高さ約 200 ミクロンの三角形であった。上述したようにして酵素で処理した糸（長さ 1 cm）をマイクロチャネルの中央の領域に入れた。隣接するマイクロチャネルには、「急冷」糸（上記の管「C」）を入れた。加熱したアイロン 193℃を用いて 5 秒間）熱シール可能なカバーフィルム（Scotch pak フィルム、3M 社）をマイクロチャネルフィルムの頂面に積層し、糸の切片を含む平行な「管」を生成した。装置の一方の縁を、蛍光性酵素基質であるメチルumberriferyll-β-D-グルクロニド（50 mg/ml、50 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 8.5）の溶液に浸漬し、毛管作用によって溝を充填した。室温にて 10 分経過後、酵素を固定化した糸の入った溝で紫外線照射下にて有意な蛍光が観察された。「急冷」糸の入った溝では蛍光は観察されなかった。

【0162】

生物学的作用物質の結合を容易にするさまざまな反応性コーティングを直線状支持体上で使用できることは、当業者であれば理解できよう。本実施例で説明し

た生物学的作用物質は酵素であるが、さまざまな生物学的作用物質を利用することができる。たとえば、抗体、抗原、核酸またはオリゴヌクレオチドまたは炭水化物などがその一例である。また、本願明細書に記載した実施例を拡張し、1本の溝の中で端と端とが並ぶように配置した直線状支持体の複数の切片を含むようにすることも可能である。このように、複数の溝に結合ゾーンの複数の領域が含まれるような結合部位のアレイを作製することができる。

【0163】

実施例 7

光学的透過度の高い流体制御フィルム

この実施例では、溝の角度をどのように傾ければマイクロ構造化流体制御フィルム層の光学的透過度を改善できるかについて説明する。

【0164】

試行 7 a :

ポリオレフィンおよびポリカーボネート材料に内抱角 99° V溝を形成して、血液および創傷滲出液の毛管流動用に設計した流体制御フィルムを作製した。ポリカーボネートなどの親水性の表面がないフィルムには、トリトンTMX 35 界面活性剤と水とを噴霧し、これらのフィルムを機能性流体搬送フィルムにした。溝を 19.5° 傾けた。

【0165】

同様に形成した内抱角が傾いておらず 90° である流体制御フィルム層は、法線方向すなわち正面から見ると光が逆反射するため銀のように見える。本実施例では、溝の角度を傾けることでフィルムの透明度が大幅に改善された。溝の深さを $4\mu\text{m}$ 、 $8\mu\text{m}$ 、 $16\mu\text{m}$ および $24\mu\text{m}$ に変えて評価したところ、いずれも光学的透過度の点で観察可能な改善が認められた。

【0166】

試行 7 b :

もう1つのバリエーションでは、内抱角 99° のV溝が一方の主面に設けられた流体制御フィルムを作製することができる。このフィルムは、具体的な溝の深さが $24\mu\text{m}$ 、溝のピッチが $56.20\mu\text{m}$ となる（代表図については図 10 a

を参照のこと)。表 7 a に示されるように、溝の深さとピッチを一定に維持したまま、多数の流体制御フィルムの溝を 0° から 45° まで角度を増して傾けることができる。カント角が大きくなると内抱角は小さくなり、カント角 45° で内抱角がわずかに 74.96° にしかない。

【0167】

【表 4】

表 7 a

カント角 ($^\circ$)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
内抱角 ($^\circ$)	99.00	98.82	98.26	97.28	95.81	93.75	90.92	87.08	81.90	74.96

【0168】

同様に、傾いた溝がフィルム層の両方の主面に形成された一連の流体制御フィルムを作製してもよい。図 17 a を参照すると、特定の一連のフィルムにおいて、溝の角度を逆方向に傾けることができる。図 17 b を参照すると、別の一連のフィルムにおいて、溝の角度を同一方向に傾けることができる。

【0169】

このようにして得られる一連の流体制御フィルムを 0° （または法線から）と $+90^\circ$ から -90° で見ることができる。3 タイプのフィルムそれぞれについて透過光の比率をカント角ごとに記録する。これらの試験の結果を図 18 a 乃至図 18 c に示す。図示のように、傾きのない 99° の片面フィルムは約 63% の光を透過する。この比率はカント角 45° である場合の 85% まで上昇する。傾きのない 99° の両面フィルムでは、光は約 80% が透過する。この比率は、逆方向に傾けるとカント角が 45° である場合の 90% まで上昇する。第 3 のバリエーションでは、傾きのない 99° の両面フィルムの場合で、同じ方向に傾けると 80% から始まって約 65% まで落ちる。このように結果が変わることから、視点と角度とに基づく、知覚される光の透過度の性質もさまざまであることが分かる。

【0170】

実施例8

親水性を高めるためのSiO₂コーティング

この実施例では、SiO₂をコーティングすることで流体制御フィルムの親水性がどのように高まるかについて説明する。

【0171】

ニッケル成形型を用いてプレスでポリ（メチルメタクリレート）フィルム（D R G-100、R o h mおよびH a a s）を成形し、V形グループおよび入れ子溝のある流体制御フィルムを作製した。温度199℃、圧力 3.5×10^6 パスカルで15秒間、フィルムと成形型とを互いに接触させた後、10分間圧力を 6.2×10^6 パスカルまで高めた。その後、圧力を 6.2×10^6 パスカルに維持したまま15秒で温度を74℃まで下げた。

【0172】

続いて、ポリマー基板をさいの目に切って、チップと呼ぶ3インチ×3インチの別個のセグメントを得た。各チップの一部にM a g i c M e n d i n g T a p e（3M社）マスクを積層し、溝アレイの一方の端を覆った。M a r k 50電子ビーム熱蒸発チャンバのステージにチップをおいた。M a r k 50では、SiO₂約800～1000オングストロームをチップのマイクロ構造化表面に蒸着した。M a r k 50のチャンバからチップを取り出し、マスクを除去した。

【0173】

チップのマイクロ構造化表面を上面で研磨し、3M N o. 355（3M社）ボックスシーリングテープを積層してニップローラで貼り付け、SiO₂コート端を有する（他方の端は処理が影響しないようにマスクしてある）毛管流動アレイを作製した。チップのSiO₂処理端をpH7.5のリン酸ナトリウム緩衝液に浸漬した。緩衝液は溝を伝ってすぐに毛管流動して上昇し、マスクを施した領域の縁まで達した。溝の他方の端では試料の毛管流動は起こらなかった。また、SiO₂コーティングを施さなかったこと以外は同じようにして作製した対照のチップでも同一条件下で溝への流体の毛管流動は起こらなかった。これらの結果

から、チップの SiO_2 処理部分の接触角が小さいことが分かる。また、 SiO_2 をコーティングに暴露された高アスペクト比の溝にすることに成功したことも分かる。

【0174】

本発明の範囲および趣旨を逸脱することなく、本発明にさまざまな改変および変更を施し得ることは当業者であれば明らかであろう。以上、好ましい実施形態を参照して本発明について説明してきたが、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく形態および詳細に変更を施し得ることは当業者であれば理解できよう。また、本発明は、本発明の趣旨または範囲を逸脱することなく改変および変更を施し得るがゆえ、その詳細すべての逐一に限定されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【図1a】

V溝が設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図1b】

底が平坦な台形溝が設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図1c】

底に複数のV形部分溝が形成された台形溝が設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図1d】

V形部分溝のある実質的に直線の溝が設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図1e】

複数のV形部分溝のあるV溝が設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図1f】

V形部分溝のある凹溝が設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図1g】

凸溝と複数の凸形部分溝とが設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図 1 h】

台形部分溝のある急勾配壁面台形溝が設けられたマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図 1 i】

両方の主面に一次溝を有し、各面の溝が横方向にずれているマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図 1 j】

両方の主面に一次溝を有し、各面の溝が互いに直接向き合うように整列配置されているマイクロ構造化流体制御フィルムを示す断面図である。

【図 2 a】

各層が同一構成のマイクロ構造化溝を含む、流体制御フィルムの層を複数積み重ねたものを示す端面図である。

【図 2 b】

各層が異なる構成のマイクロ構造化溝を含む、流体制御フィルムの層を複数積み重ねたものを示す端面図である。

【図 2 c】

隣接層の溝が互い違いになっている、流体制御フィルムの層を複数積み重ねたものを示す端面図である。

【図 2 d】

マイクロ構造化溝によって層と層との間に閉じた毛細管が形成され、いくつかの層には両方の主面に一次溝が設けられている、流体制御フィルムの層を複数積み重ねたものを示す端面図である。

【図 2 e】

流体制御フィルムの層を複数積み重ねたものを、場合により存在するトップカバーフィルムまたはキャップを用いて最上層の溝の少なくとも一部を囲った状態で示す斜視図である。

【図 2 f】

多層螺旋構成を形成すべくロール状に巻かれた流体制御フィルムの単層を示す端面図である。

【図 3 a】

表面に対する接触角が 90° 未満の液滴の部分側面図である。

【図 3 b】

表面に対する接触角が 90° を超える液滴の部分側面図である。

【図 4】

複数の開放平行マイクロ構造化溝が設けられた受入ゾーンおよび検出ゾーンを含む、本発明による検出物品を示す上面図である。

【図 5】

複数のマイクロ構造化溝がキャップ層によって少なくとも部分的に囲まれている、本発明による検出物品を示す部分断面図である。

【図 6 a】

受入ゾーン端で 90° 屈曲した複数の開放平行マイクロ構造化溝が設けられた本発明による検出物品を示す上面図である。

【図 6 b】

マイクロ構造化流体制御フィルム層と受入ゾーンに開口を有するキャップ層とを含む、本発明による検出物品を示す斜視図である。

【図 6 c】

各々が互いに異なる数のマイクロ構造化溝が設けられた受入ゾーンおよび検出ゾーンを含む、本発明による検出物品を示す上面図である。

【図 7】

複数の別個の受入ゾーンと複数の別個の検出ゾーンとを含む、本発明による検出物品を示す上面図である。

【図 8】

マイクロ構造化流体制御フィルムのキャップ層を含む、本発明による検出物品を示す部分断面図である。

【図 9】

マイクロ構造化表面に対して法線方向に V 溝が設けられた本発明による検出物

品を示す部分断面図である。

【図 10 a】

法線に対して角度をなして傾いた V 溝が設けられた本発明による検出物品を示す部分断面図である。

【図 10 b】

各溝の一方の側壁が法線に対して平行になるように傾いた V 溝のある本発明による検出物品を示す部分断面図である。

【図 10 c】

凸形に湾曲した溝を含む、本発明による検出物品を示す部分断面図である。

【図 11】

流体制御フィルム層と、キャップ層と、ハンドルと、を含む、本発明による検出物品を示す斜視図である。

【図 12】

流体制御フィルム層とキャップ層とを含む、本発明によるもう 1 つの検出物品を示す斜視図である。

【図 13 a】

マイクロ構造化表面を両側面に有する流体制御フィルム層と、2つのキャップ層と、ハンドルと、を含む、本発明によるさらに他の検出物品を示す斜視図である。

【図 13 b】

図 13 a の検出物品を示す部分断面図である。

【図 14】

本発明による検出物品を作製するための一製造工程を示す図である。

【図 15】

糸などの物理的な支持体が各溝の内部に配置された、図 11 の検出物品を示す部分断面図である。

【図 16】

囲まれた各溝の内部に結合ゾーンが形成された三次元検出物品を示す斜視図である。

【図 17 a】

両側面にV溝マイクロ構造化表面を有し、片側の溝が逆方向に傾いている、流体制御フィルム層の部分断面図である。

【図 17 b】

両側面にV溝マイクロ構造化表面を有し、片側の溝が同一方向に傾いている、流体制御フィルム層を示す部分断面図である。

【図 18 a】

傾斜溝のある片面流体制御フィルム層についてカント角 ν s. 伝達パワー比率をプロットした図である。

【図 18 b】

逆方向に傾いている傾斜溝のある両面流体制御フィルム層についてカント角 ν s. 伝達パワー比率をプロットした図である。

【図 18 c】

同一方向に傾いている傾斜溝のある両面流体制御フィルム層についてカント角 ν s. 伝達パワー比率をプロットした図である。

【図 1 a】

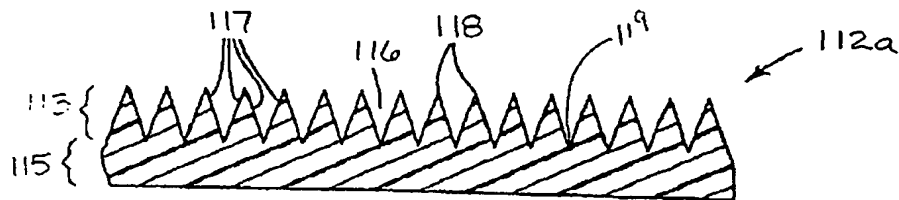


Fig. 1a

【図 1 b】

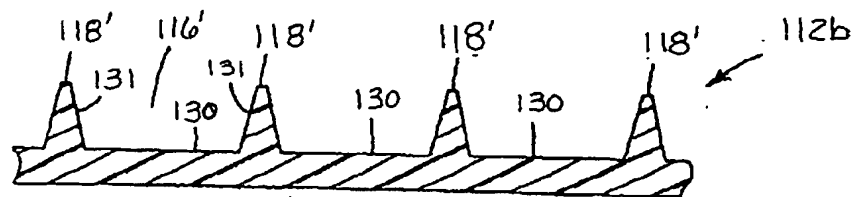
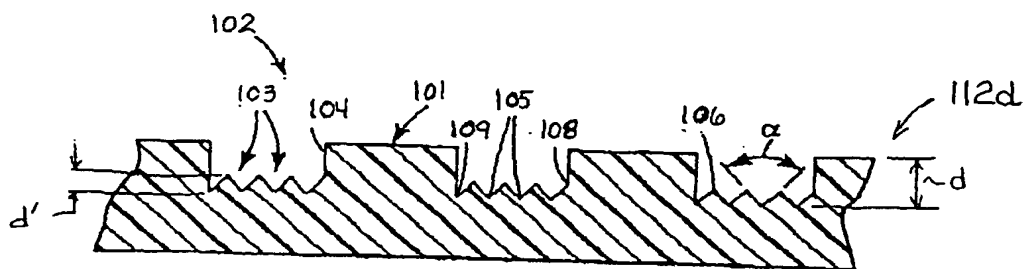


Fig. 1b

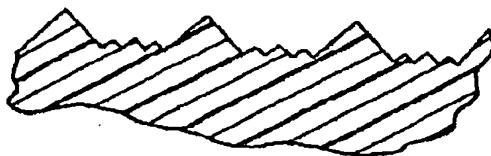
【図 1 c】

**Fig. 1c**

【図 1 d】

**Fig. 1d**

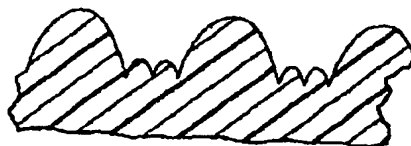
【図 1 e】

**Fig. 1e**

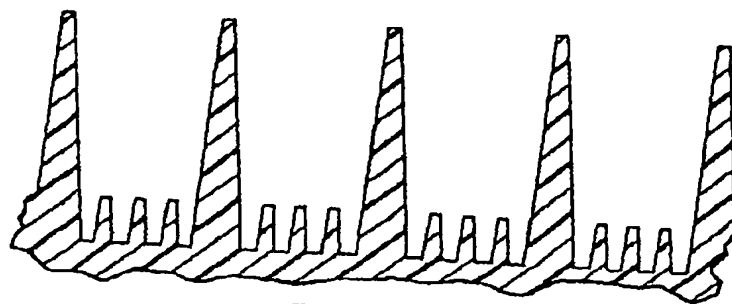
【図 1 f】

**Fig. 1f**

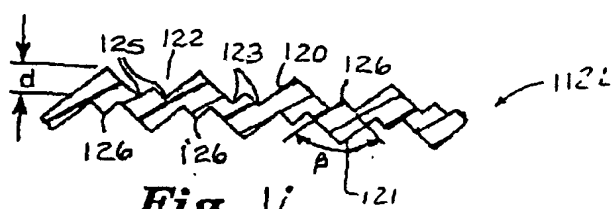
【図 1 g】

**Fig. 1g**

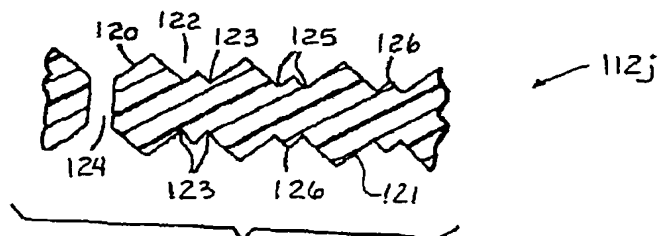
【図 1 h】

**Fig. 1h**

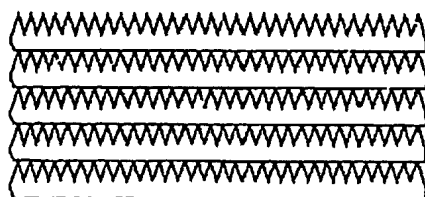
【図 1 i】

**Fig. 1i**

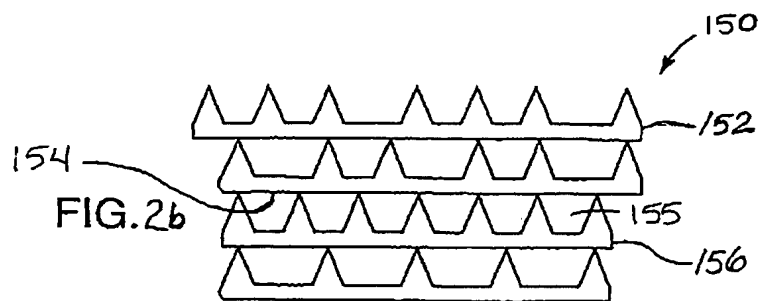
【図 1 j】

**Fig. 1j**

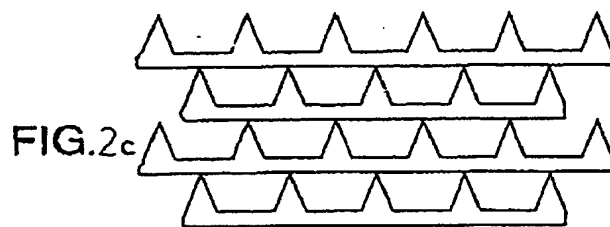
【図 2 a】

**FIG. 2a**

【図 2 b】



【図 2 c】



【図 2 d】

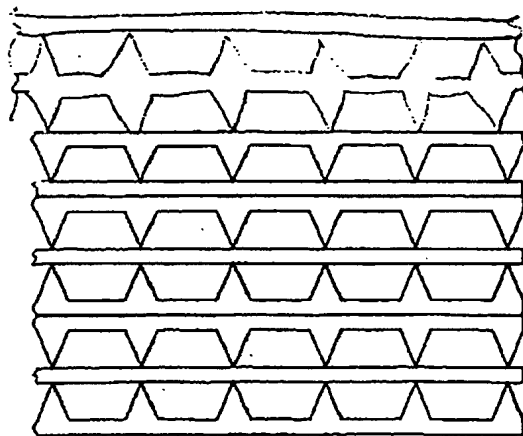


FIG. 2d

【図 2 e】

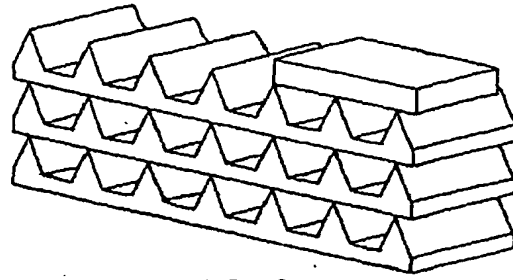


FIG. 2e

【図 2 f】

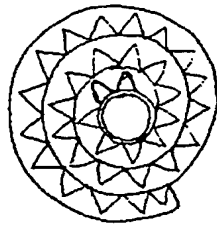
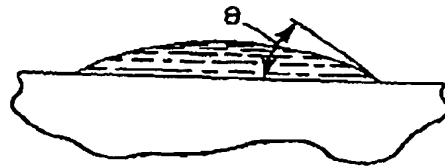
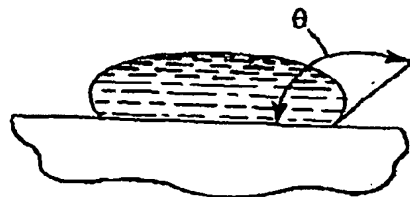


Fig. 2f

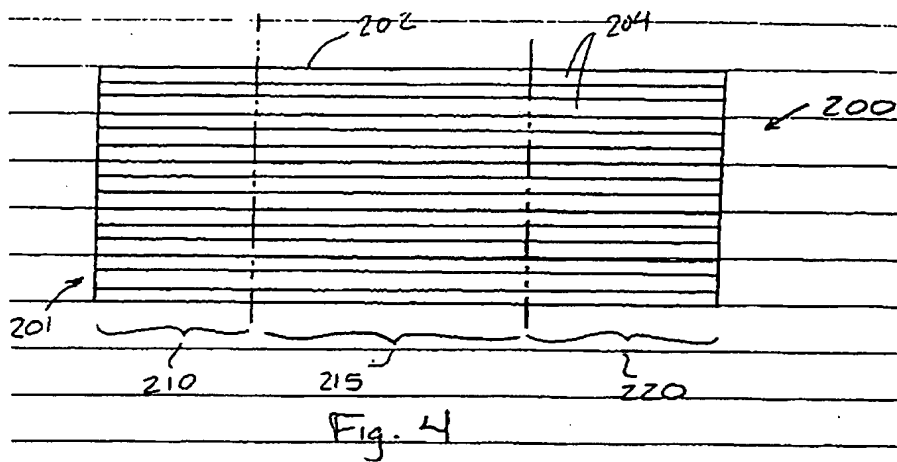
【図 3 a】

*Fig. 3a*

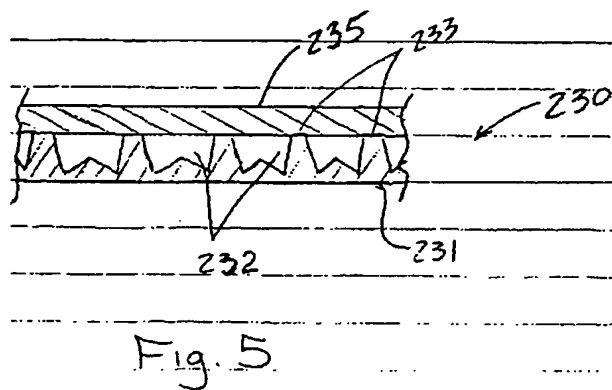
【図 3 b】

*Fig. 3b*

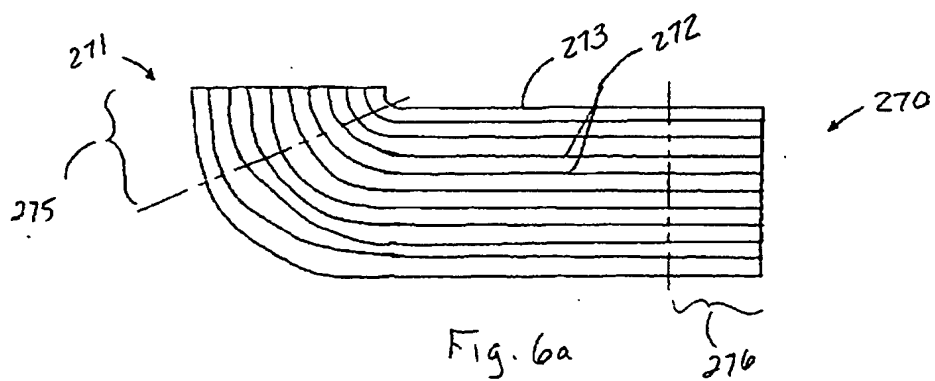
【図4】



【図5】



【図6a】



【図 6 b】

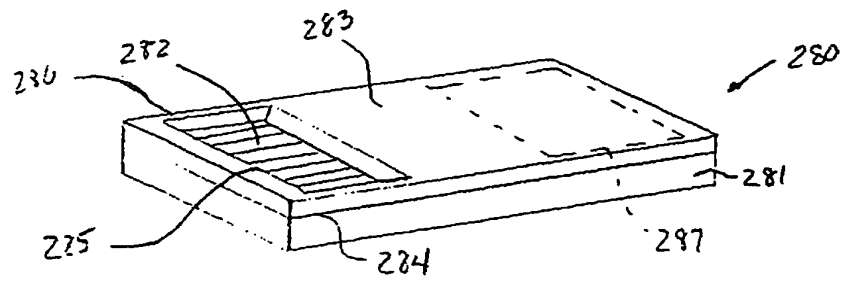


Fig. 6b

【図 6 c】

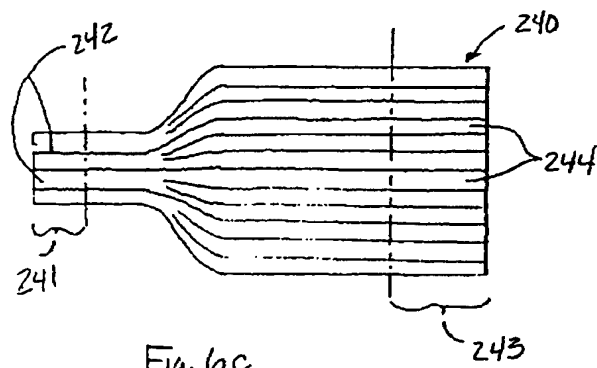


Fig. 6c

【図 7】

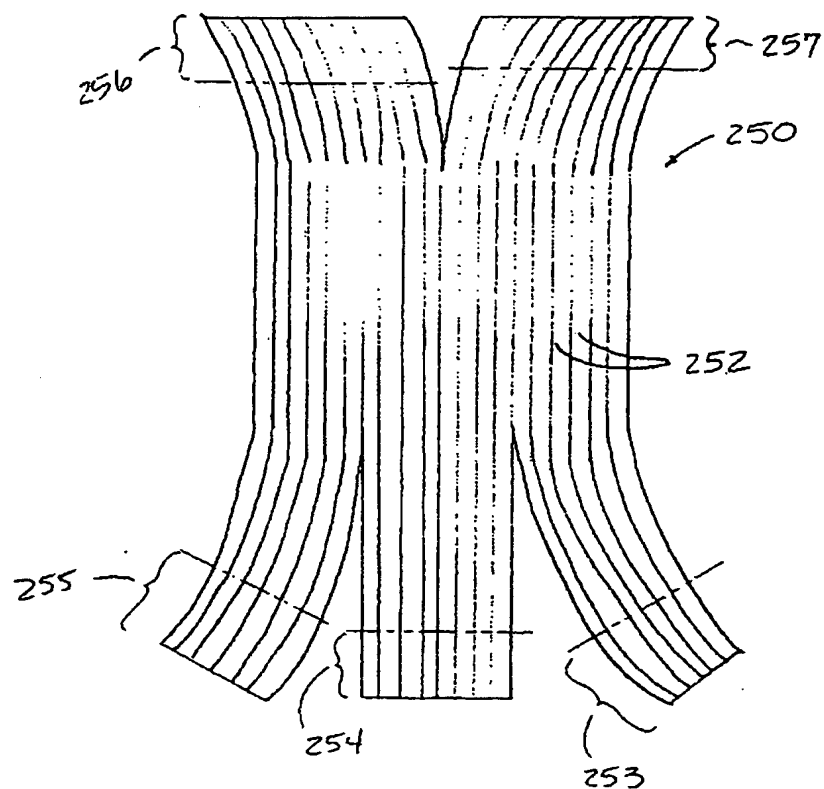


Fig. 7

【図 8】

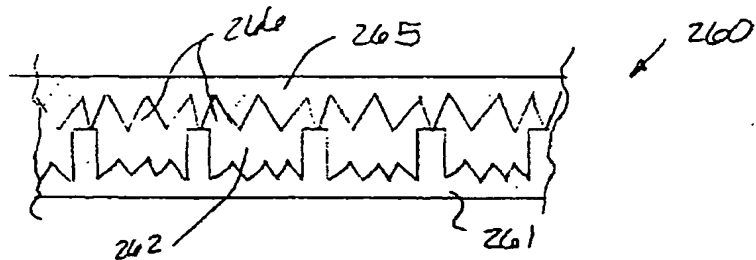


Fig. 8

【図9】

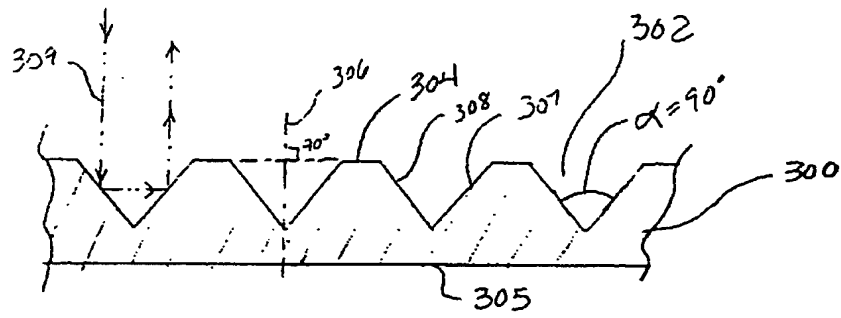


Fig. 9

【図10a】

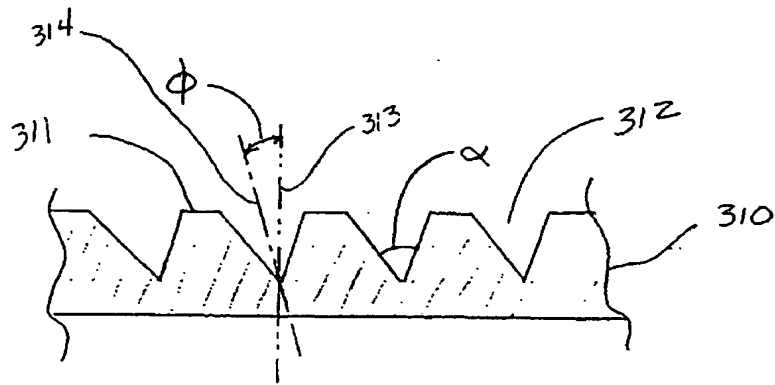


Fig. 10a

【図10b】

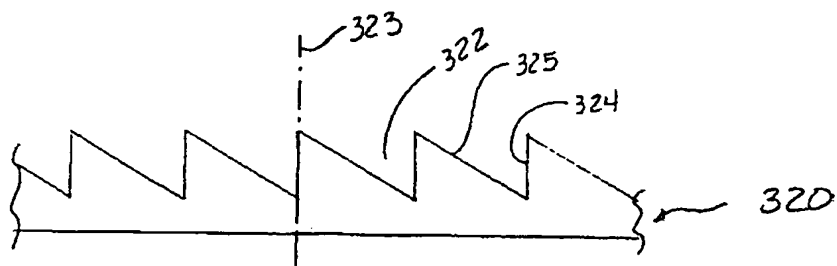


Fig. 10b

【図 10c】

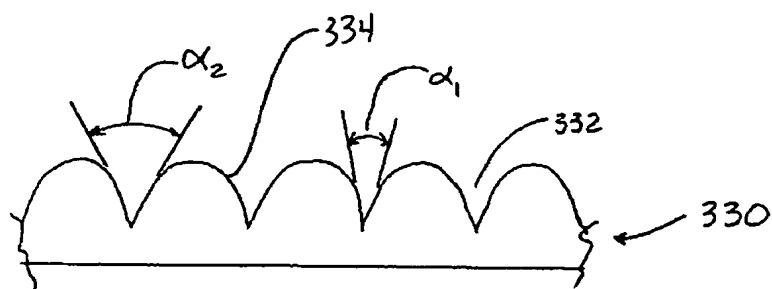


Fig. 10c

【図 11】

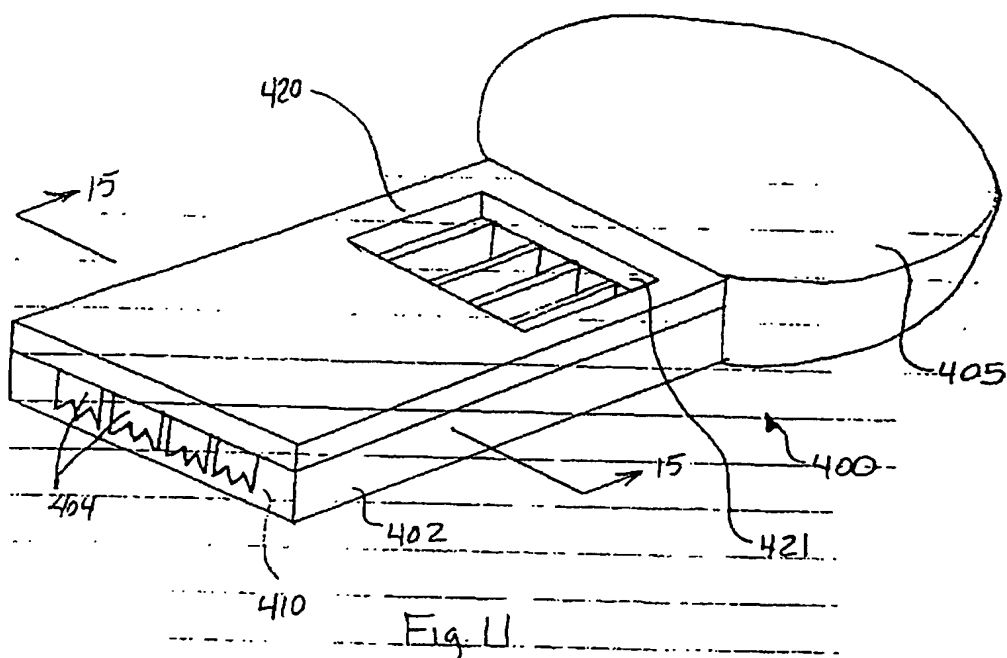


Fig. 11

【図 12】

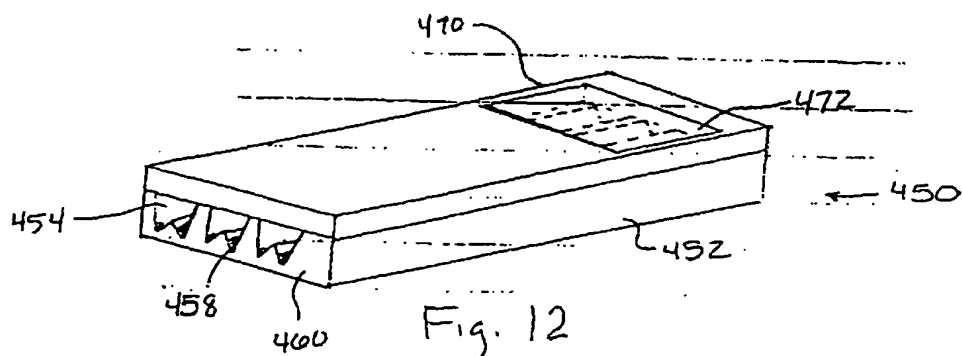


Fig. 12

【図 13a】

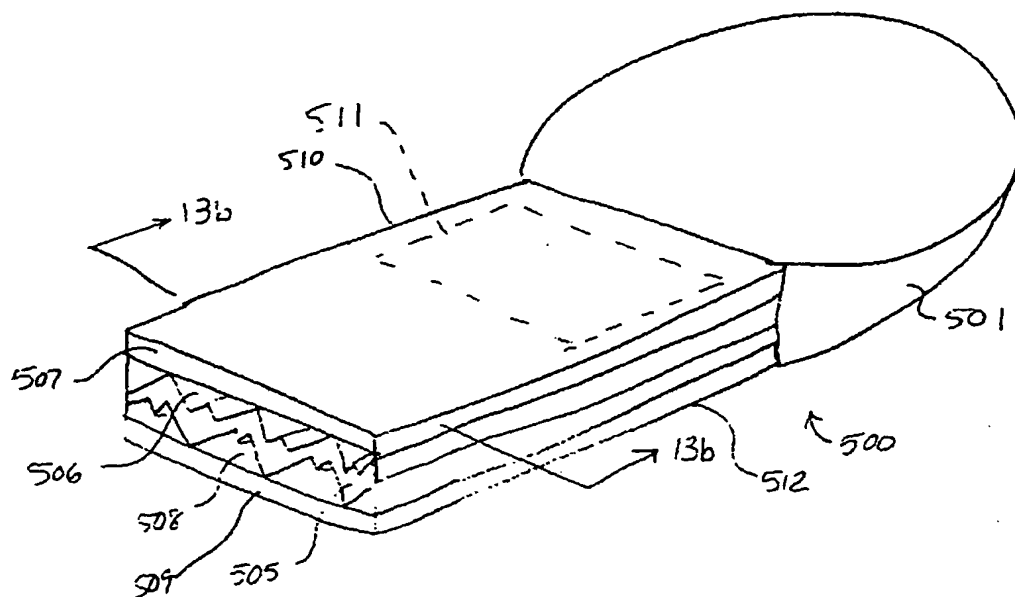


Fig. 13a

【図 13b】

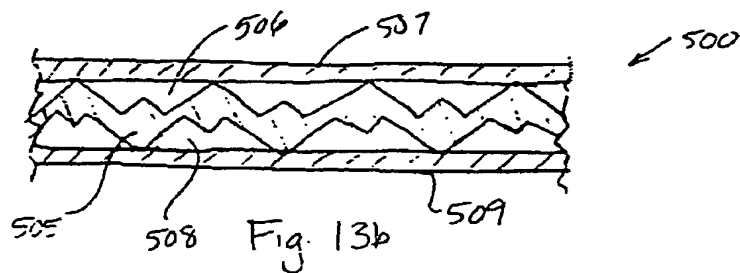


Fig. 13b

【図 14】

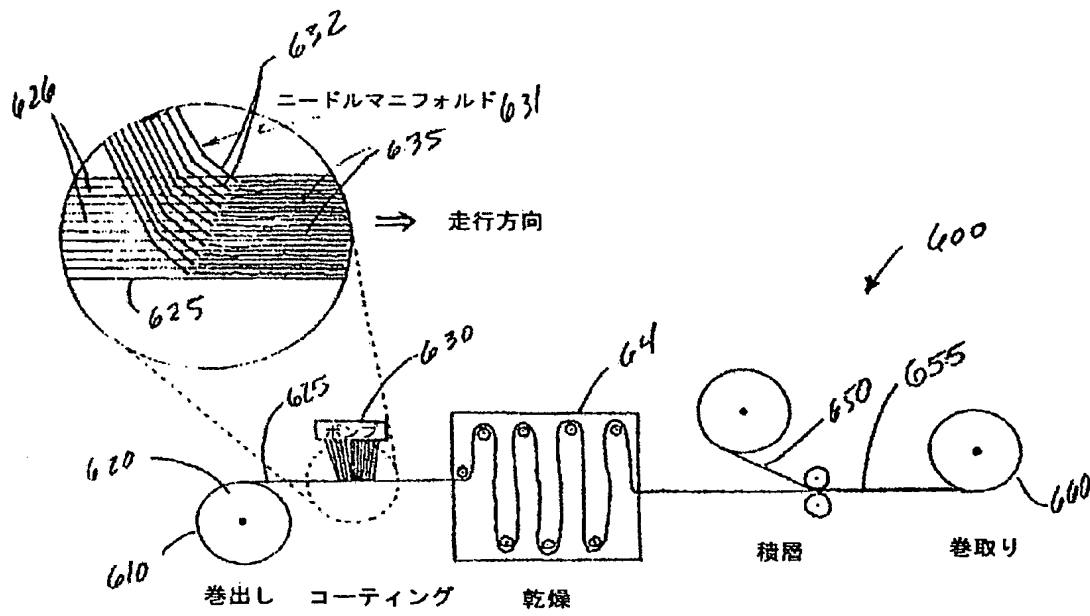


Fig. 14

【図 15】

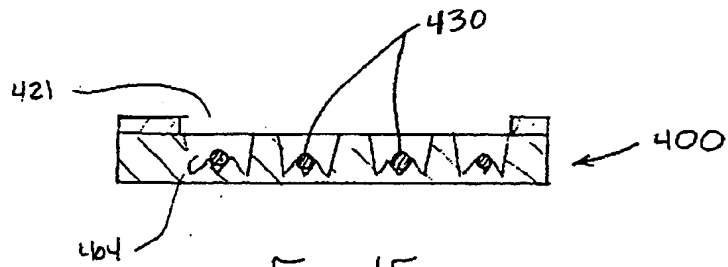
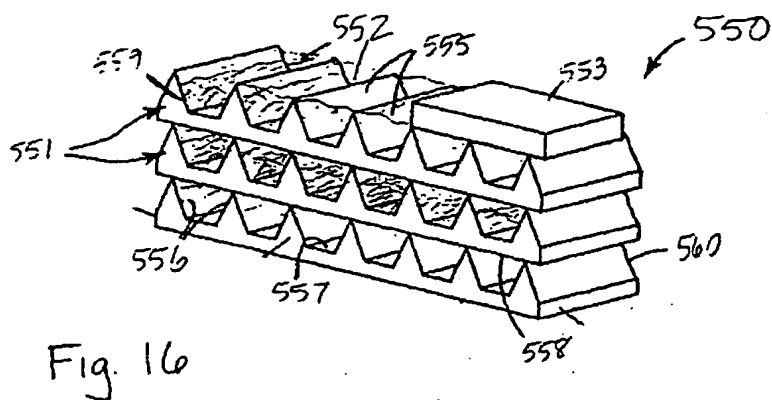
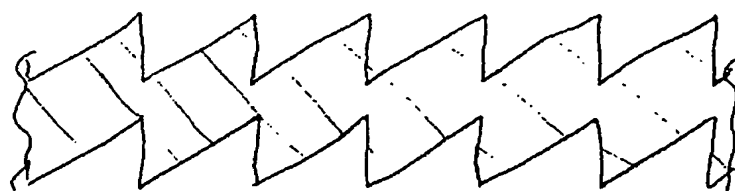


Fig. 15

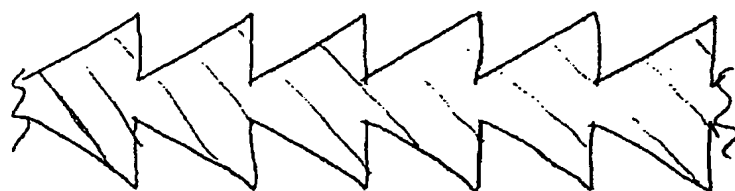
【図 16】



【図 17 a】



【図 17 b】



【図18a】

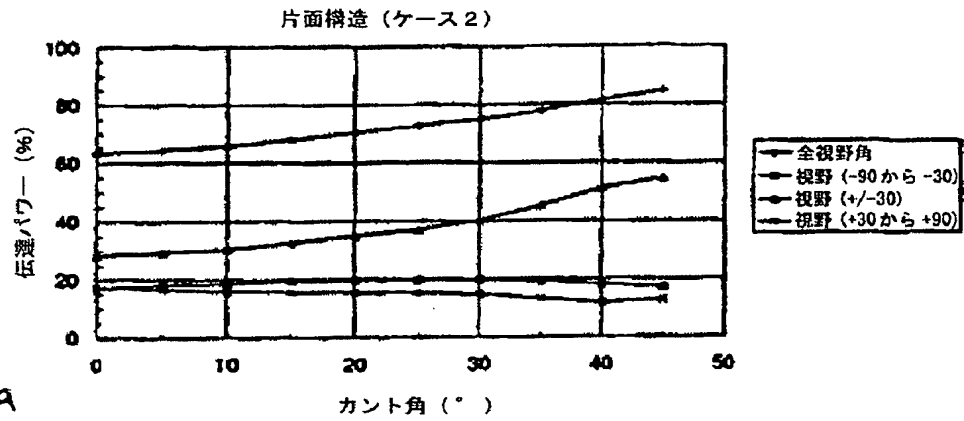


Fig 18a

【図18b】

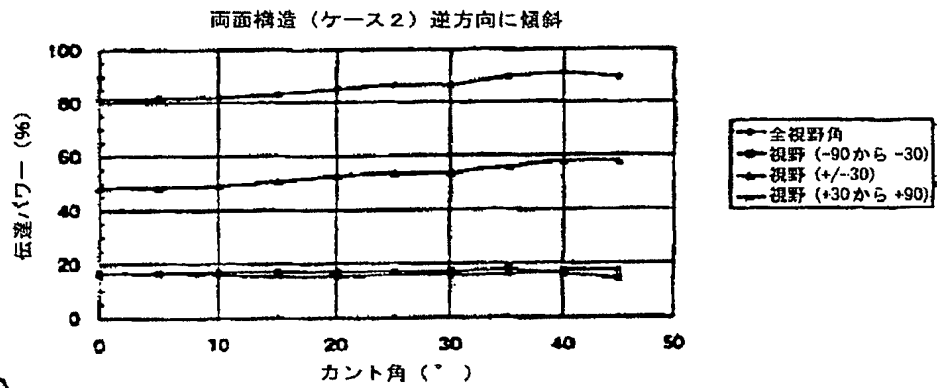


Fig 18b

【図18c】

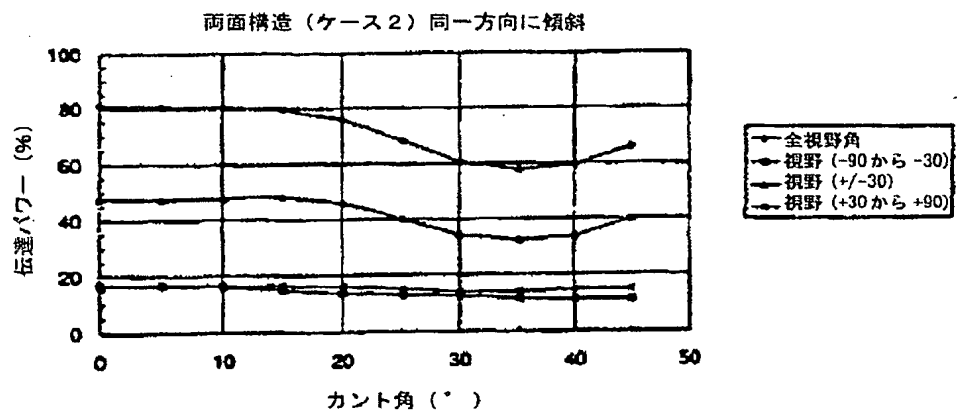


Fig 18c

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC S 00/18616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 B01L3/00		//801J19/00,C12Q1/68
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 B01L C12Q B01J G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 195 41 266 A (BAYER AG ;KARLSRUHE FORSCHZENT (DE)) 7 May 1997 (1997-05-07) column 2, line 37 -column 2, line 68 column 3, line 30 -column 3, line 35 column 4, line 35 -column 4, line 68 column 6, line 16 -column 7, line 41 column 7, line 58 -column 8, line 24 column 8, line 42 -column 8, line 68 column 11, line 32 -column 12, line 11 figures 1-6,8-10 -/--	1-10,14, 16,19, 26-30, 32,33, 43,51, 53,54, 60,61, 67,68, 70-72, 74-76, 81,83-95
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 November 2000		15.02.01
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Koch, A

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC S 00/18616

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>--- US 5 399 486 A (CATHEY CHERYL A ET AL) 21 March 1995 (1995-03-21)</p> <p>column 1, line 56 -column 2, line 59 column 3, line 50 -column 5, line 9 column 5, line 40 -column 7, line 30 column 7, line 51 -column 8, line 18 column 8, line 40 -column 9, line 65 figures 1-5</p>	<p>1-5,14, 16,19, 26-30, 32,33, 43,53, 54,60, 61,67, 68, 70-72, 74-76, 81,83-95</p>
A	<p>--- US 5 152 060 A (BICHLER PETER ET AL) 6 October 1992 (1992-10-06)</p> <p>column 1, line 10 -column 1, line 20 column 2, line 29 -column 2, line 32 column 2, line 57 -column 3, line 59 figures 1-7</p>	<p>28,29, 81-84, 86,92-95</p>
Y	<p>--- US 4 233 029 A (COLUMBUS RICHARD L) 11 November 1980 (1980-11-11) column 1, line 58 -column 2, line 38 column 3, line 48 -column 4, line 52 column 7, line 45 -column 7, line 61 column 9, line 14 -column 9, line 62 column 10, line 32 -column 10, line 68 figures 1-9</p>	<p>6,7,43, 51</p>
Y	<p>--- WO 92 08972 A (ABBOTT LAB) 29 May 1992 (1992-05-29) page 2, paragraph 3 -page 6, paragraph 4 page 14, paragraph 2 -page 19, paragraph 5 figures 3,1,2,4 -----</p>	<p>8-10</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 00/18616**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 5.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-95

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-95

A detection article with fluid control film layer having at least one surface with a plurality of microchannels for uninterrupted fluid flow between a sample acquisition and a sample detection zone by spontaneous fluid transport, a method for analyzing a sample by means of this detection article, and a method of fabricating this detection article.

2. Claims: 96-100

A microfluidic article with enhanced optical transmission, comprising at least one fluid control layer having at least one surface with a plurality of microchannels configured for enhanced transmission by canting of an included angle of the channel walls relative to the line normal to the microstructured surface.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC. S 00/18616

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19541266 A	07-05-1997	CA 2236666 A WO 9717130 A EP 0859660 A JP 11514574 T	15-05-1997 15-05-1997 26-08-1998 14-12-1999
US 5399486 A	21-03-1995	CA 2156412 A EP 0686198 A JP 8507210 T WO 9419484 A US 5503985 A US 5660993 A US 5698406 A US 5798215 A	01-09-1994 13-12-1995 06-08-1996 01-09-1994 02-04-1996 26-08-1997 16-12-1997 25-08-1998
US 5152060 A	06-10-1992	DE 3709278 A AT 75980 T WO 8806941 A EP 0391895 A JP 2854309 B JP 3500861 T US 5249359 A	29-09-1988 15-05-1992 22-09-1988 17-10-1990 03-02-1999 28-02-1991 05-10-1993
US 4233029 A	11-11-1980	AT 4249 T AT 1366 T CA 1119831 A CA 1129498 A CA 1133059 A DE 2963436 D DE 2964110 D DE 2965945 D EP 0014797 A EP 0010456 A EP 0010457 A JP 1196515 C JP 55059326 A JP 58026968 B JP 55074462 A JP 1248146 C JP 55071942 A JP 59021501 B	15-08-1983 15-08-1982 16-03-1982 10-08-1982 05-10-1982 16-09-1982 30-12-1982 25-08-1983 03-09-1980 30-04-1980 30-04-1980 21-03-1984 02-05-1980 06-06-1983 05-06-1980 16-01-1985 30-05-1980 21-05-1984
WO 9208972 A	29-05-1992	AU 9064391 A CA 2100365 A EP 0557433 A US 5248479 A	11-06-1992 17-05-1992 01-09-1993 28-09-1993

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
G 0 1 N 31/22 33/53 33/566 37/00	1 2 1 1 0 1	G 0 1 N 31/22 33/53 33/566 37/00	1 2 1 P T 1 0 1
(81) 指定国	E P (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), O A (B F, B J, C F, C G, C I, C M, G A, G N, G W, M L, M R, N E, S N, T D, T G), A P (G H, G M, K E, L S, M W, M Z, S D, S L, S Z, T Z, U G, Z W), E A (A M, A Z, B Y, K G, K Z, M D, R U, T J, T M), A E, A G, A L, A M, A T, A U, A Z, B A, B B, B G, B R, B Y, C A, C H, C N, C R, C U, C Z, D E, D K, D M, D Z, E E, E S, F I, G B, G D, G E, G H, G M, H R, H U, I D, I L, I N, I S, J P, K E, K G, K P, K R, K Z, L C, L K, L R, L S, L T, L U, L V, M A, M D, M G, M K, M N, M W, M X, M Z, N O, N Z, P L, P T, R O, R U, S D, S E, S G, S I, S K, S L, T J, T M, T R, T T, T Z, U A, U G, U Z, V N, Y U, Z A, Z W		
(72) 発明者	ベントセン, ジェイムズ ジー. アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427		
(72) 発明者	ハルバーソン, カート ジー. アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427		
(72) 発明者	クレジカレック, ゲイリー イー. アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427		
(72) 発明者	フレミング, パトリック アール. アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427		

F ターム(参考) 2G042 AA01 BD19 CA10 DA01 DA03
DA06 DA08 DA10 FA06 FA07
FA11 FB02 FC01 FC02 HA07
HA10
2G058 AA01 CA02 CC05 CC08 CC11
CF23 DA01 DA07 DA09 EA10
EA19 EB11 FA07 GA01 GA11
4B029 AA07 BB16 BB17 BB20 CC03
FA12
4B063 QA01 QQ21 QQ42 QQ52 QR01
QR32 QR55 QR58 QS01 QS26
QS34 QS36 QX02 QX04

【要約の続き】

であつてもよい。検出要素は、ハードウェア装置、アッセイ試薬および／または試料精製材料を含む。